

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 825**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2005 E 10013055 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 2298768**

54 Título: **Derivados de 5-amino-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidina y compuestos relacionados para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**11.06.2004 JP 2004174770**

**10.11.2004 JP 2004327111**

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

**11.03.2013**

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)  
2-1, Toranomon 2-chome Minato-ku  
Tokyo 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**KAWASAKI, HISASHI;  
ABE, HIROYUKI;  
HAYAKAWA, KAZUHIDE;  
IIDA, TETSUYA;  
KIKUCHI, SHINICHI;  
YAMAGUCHI, TAKAYUKI;  
NANAYAMA, TOYOMICHI;  
KURACHI, HIRONORI;  
TAMARU, MASAHIRO;  
HORI, YOSHIKAZU;  
TAKAHASHI, MITSURU;  
YOSHIDA, TAKAYUKI y  
SAKAI, TOSHIYUKI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 397 825 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 5-amino-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidina y compuestos relacionados para el tratamiento del cáncer.

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de pirimidina o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, útil como agente para la profilaxis o tratamiento de enfermedades producidas por una proliferación celular indeseable, particularmente, como agente antitumoral. Además, la presente invención se refiere a un nuevo uso de un cierto tipo de compuesto de pirimidina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente para la  
10 profilaxis o tratamiento de una enfermedad producida por una proliferación celular indeseable, particularmente, como agente antitumoral. Más particularmente, la presente invención se refiere a un agente farmacéutico que comprende un compuesto de pirimidina que muestra una acción inductora de la proteína p15 y/o una acción inductora de la proteína p27 y/o una acción inhibidora de MEK, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Un "ciclo celular" significa un ciclo en el que el periodo que transcurre desde que una célula se divide hasta que se divide otra vez es de un ciclo y este ciclo también se denomina "ciclo de división celular".

20 Un ciclo celular incluye cuatro fases en un orden determinado. Éstas son la fase de preparación para la duplicación del ADN (fase G1), la fase de duplicación del ADN (fase S), la fase de preparación para la división (fase G2) y la fase de división (fase M), y se regulan por muchos factores. Entre ellos, la actividad quinasa de un complejo de ciclina/quinasa dependiente de ciclina (CDK) es esencial para la regulación del ciclo celular.

25 Como proteína para inhibir la actividad quinasa, se conoce una proteína inhibidora de CDK. Las proteínas inhibidoras de CDK de las células de mamífero son la familia p21 y la familia p16, considerándose que ambas regulan negativamente el progreso del ciclo celular y son responsables de la proliferación celular, la apoptosis y la reparación de las lesiones del ADN producidas por irradiación con rayos X y similares. En el momento actual, se considera que p21, p27 y p57 pertenecen a la familia p21, y p16, p15, p18 y p19 pertenecen a la familia p16.

30 Cuando estas proteínas inhibidoras de CDK tienen una alta expresión en la célula, la proliferación celular se detiene en la fase G1.

35 La familia p21 muestra actividad inhibidora en una serie relativamente amplia y variada de complejos de ciclina/CDK. Por ejemplo, pueden mencionarse el complejo de ciclina E/CDK 2, que es un complejo de ciclina/CDK importante para pasar de la fase G1 a la fase de transición G1/S, el complejo de ciclina B/Cdc2, que es importante para la fase M, y similares. La familia p16 es un factor inhibidor específico contra ciclina D/CDK 4 y ciclina D/CDK 6, que son complejos de ciclina/CDK de la fase G1, y se considera que disocia el complejo de ciclina/CDK por unión a CDK 4 y CDK 6, respectivamente.

40 Tras el examen de materiales clínicos de cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer no microcítico de pulmón, cáncer de piel y similares, se ha notificado una alta frecuencia de incidencia de anomalías genéticas de P16, y se ha demostrado una alta incidencia de cáncer en ratones knock out para p16 y, por lo tanto, se ha intentado la aplicación clínica de inductores de p16.

45 En esta situación, se ha encontrado la proteína p15 (aka:INK4B, también denominada simplemente p15) como un miembro de la familia p16. En 1994 se confirmó la inducción de la expresión de p15 por estimulación con TGF- $\beta$  en queratinocitos humanos (HaCaT), y se consideró que p15 era uno de los factores que regulaban negativamente el ciclo celular. Se sabe que la inducción de la detención del ciclo celular en la fase G1 en HaCaT por TGF- $\beta$  conduce a la supresión de la proliferación celular (Letters to Nature, 15 de Septiembre de 1994, vol. 371, páginas 257-261).

50 Aunque se sabe que los inhibidores de las histonas desacetilasas (HDAC) detienen los ciclos celulares en la fase G1 o en la fase G2 en células cancerosas humanas, se ha descubierto recientemente que la tricostatina A, que es un inhibidor de HDAC, induce el gen p15 en células de cáncer de colon humano (HCT116p21 (-/-)), y la inducción de p15 por tricostatina A está implicada en la inhibición de la proliferación celular de las células cancerosas (FEBS Letters, 2003, vol. 554, páginas 347-350).

55 De esta manera, es de esperar que un compuesto que induce p15 y/o p27 inhiba la proliferación celular de células cancerosas y similares.

60 Mientras tanto, se sabe que la quinasa de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP)/quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) (denominada en lo sucesivo MEK) está implicada en la regulación de la proliferación celular como una quinasa que media la ruta de transducción de señales Raf-MEK-ERK, y que la familia Raf (B-Raf, C-Raf, etc.) activa a la familia MEK (MEK-1, MEK-2 etc.) y que la familia MEK activa a la familia ERK (ERK-1 y ERK-2).

65 Con frecuencia se ha observado la activación de la ruta de transducción de señales Raf-MEK-ERK en cánceres, particularmente en cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer de pulmón, cáncer de mama y similares.

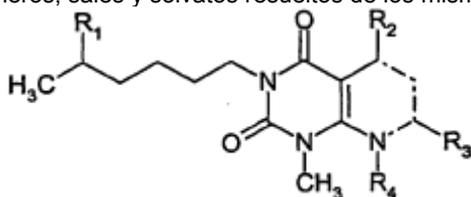
Además, como las señales producidas por moléculas de señal, tales como factores de crecimiento, citoquinas y similares convergen en la activación de MEK-ERK, se considera que la inhibición de estas funciones suprime más eficazmente la transducción de señales de Raf-MEK-ERK que la supresión de la función de RTK, Ras, Raf y similares corriente arriba.

Además, en los últimos años también se ha sabido que un compuesto que tiene una actividad inhibidora de MEK induce de manera muy eficaz la inhibición de la actividad de ERK1/2 y la supresión de la proliferación celular (The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, N° 4, páginas 2686-2692, 2001), y es de esperar que este compuesto muestre efectos sobre enfermedades producidas por una proliferación celular indeseable, tales como tumores y similares. Además, es de esperar que un inhibidor de MEK inhiba la infiltración o metastasicidad de las células mediante la promoción de la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) y CD4, y la angiogénesis mediante la promoción de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

El documento WO 02/03997 A1 describe un análogo del nucleósido purina que incluye una pirido[2,3-d]pirimidina o una pirimido[4,5-d] pirimidina y adicionalmente tiene un resto de azúcar que está opcionalmente modificado en la posición C2', C3', C4' y/o C5'. En particular los compuestos que se contemplan también incluyen formas profarmacológicas de los análogos del nucleósido purina y tantos los análogos del nucleósido purina como los fármacos correspondientes se emplean en la reducción del crecimiento de células neoplásicas.

El documento WO 03/062236 A1 proporciona 2-aminopiridinas sustituidas útiles en el tratamiento de trastornos celulares proliferativos. Los compuestos se describen como potentes inhibidores de quinasas 4 dependientes de ciclina.

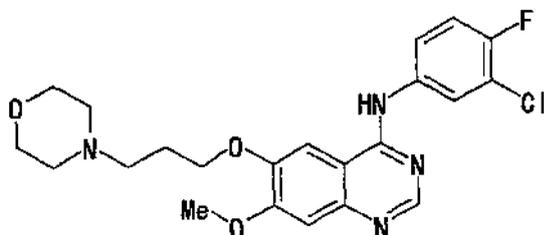
El documento WO 02/094824 A1 describe un compuesto terapéutico, que incluye enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales y solvatos resueltos de los mismos que tienen la siguiente fórmula:



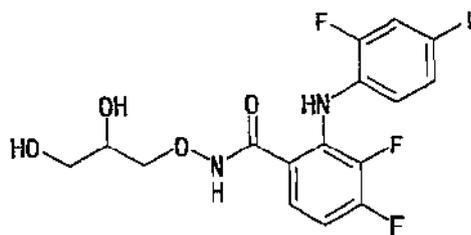
KHATTAB ET AL describen la reacción de cierre de anillo de 5-hidroxipirido[2,3-d]pirimidin-2,4,7-trionas a benzo[b]pirimido[4,5-h]1,6-naftiridin-1,3,6-trionas (Journal für Praktische Chemie- Chemiker Zeitung, 1996, No 2, vol.338, páginas 151-156).

Además, es de esperar la aplicación al dolor crónico (documento JP 2003-504401: WO 01/005393), la aplicación a enfermedades o síntomas mediados por neutrófilos (documento JP2002-332247: CA-2385412), la aplicación al rechazo de injertos (documento JP 2002-532414: WO 00/35435), la aplicación a la artritis (documento JP 2002-532415: WO 00/35436), la aplicación al asma (documento JP 2002-534380: WO 00/40235), la aplicación a enfermedades víricas (documento JP 2002-534381: WO 00/40237), la aplicación a enfermedades producidas por deformación o lesión del cartilago (documento WO2002/087620: US 2004/138285), y la aplicación al síndrome de Peutz-Jeghers (documento WO02/006520).

Sin embargo, hasta ahora, estos agentes farmacéuticos no se han comercializado. Como agente antitumoral ya disponible en el mercado, se conoce el siguiente compuesto (Gefitinib) y similares (comprimidos Iressa, 250).

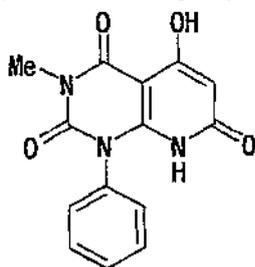


El documento JP-A-2004-504294 (familia de patentes: WO2002/006213) describe el siguiente compuesto y similares como compuestos que tienen una actividad antitumoral. Además, la actividad inhibidora de MEK de dichos compuestos se describe en (documento JP-A-2004-504294, páginas 123-124, Ejemplo 39 y Ejemplo 241).

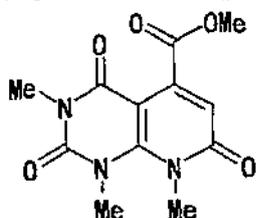


A continuación se describen compuestos conocidos relativamente similares al agente farmacéutico de la presente invención.

- 5 En la bibliografía presentada en 1991, ha sido estudiada la actividad antitumoral de derivados de pirido [2,3-d]pirimidina y se describe, por ejemplo, que algunos de los siguientes compuestos y similares tienen una actividad inhibidora en sarcoma, células de leucemia (Khimia geterotsiklicheskih soedinenii, 1991, N° 5, páginas 674-680 (Traducción al inglés p. 542, líneas 4-7; p. 538, compuesto IIIa)).

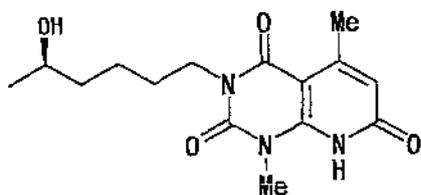


- 10 En la bibliografía presentada en 1973, se describen nuevos métodos sintéticos del siguiente compuesto y similares y se describe la actividad antitumoral de derivados de pirido[2,3-d]pirimidina (Chem. Pharm. Bull., 1973, N° 21, vol. 9, páginas 2014-2018 (p. 2015, capítulo 2, compuesto VIII)).

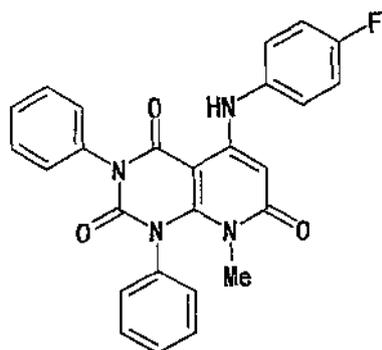


- 15 En esta bibliografía, sin embargo, no se describe el compuesto de la presente invención, no habiéndose encontrado una descripción sugerente del mismo.

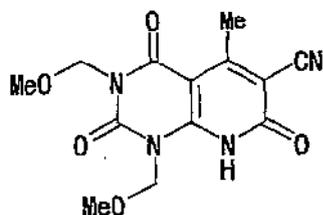
Además, el documento WO2002/094824 describe el siguiente compuesto y similares (WO2002/094824, p. 55, Ejemplo 9) como un agente terapéutico que tiene una acción reguladora de citoquina para enfermedades inmunes, inflamatorias o alérgicas.



- 20 En la bibliografía presentada en 1996, se describen métodos sintéticos del siguiente compuesto y similares (Journal für Praktische Chemie, 1996, vol. 338, páginas 151-156 (p. 154, Tabla 1, compuesto 8f)).



En la bibliografía presentada en 1986, se describen métodos sintéticos del siguiente compuesto y similares como un intermedio sintético para análogos de aminopterina que tienen una actividad antitumoral (Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 29, N° 5, páginas 709-715 (p. 709 resumen; p. 712, Tabla 1, compuesto 9b)).



5 Sin embargo, esta bibliografía no contiene una descripción relacionada con el uso de estos compuestos como agentes antitumorales, el compuesto de la presente invención no se describe y no se ha encontrado una descripción sugerente del mismo.

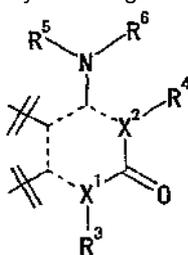
10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente farmacéutico que contenga un compuesto de pirimidina que muestre acción inhibitoria de la proliferación de células indeseables, particularmente una acción antitumoral, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los autores de la presente invención han realizado estudios intensos en un intento de encontrar un compuesto que tenga dicha acción inhibitoria y completar la presente invención.

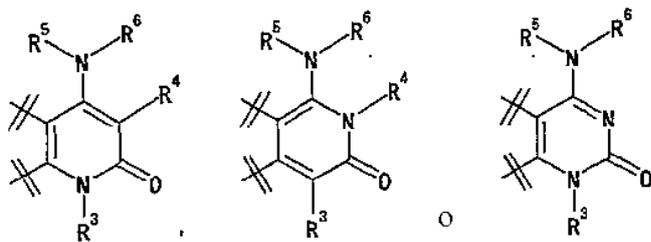
Más particularmente, la presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

20 Las definiciones de cada sustituyente y de cada resto usadas en la presente memoria descriptiva son como se indican a continuación.

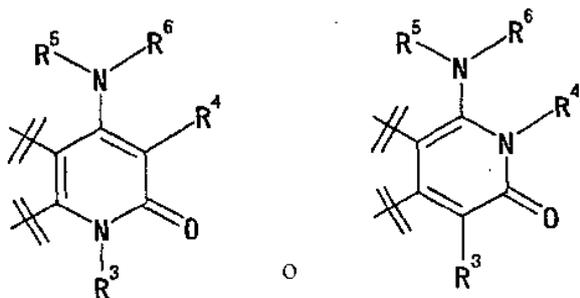
$X^1$  y  $X^2$  son iguales o diferentes, y cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, un resto



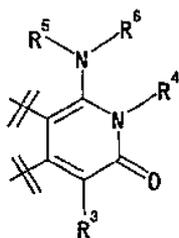
es



, preferiblemente,



, y de forma particularmente preferida



El "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, que preferiblemente es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo para 1) del grupo A y 1) del grupo C, más preferiblemente un átomo de flúor para 1) del grupo A, más preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de bromo para 1) del grupo C, y preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de yodo para 1) del grupo B.

El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo y similares.

Como R<sup>1</sup>, R<sup>1'</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2'</sup> y R<sup>6</sup>, son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo butilo y un grupo isopropilo, son más preferibles un grupo metilo y un grupo etilo y es particularmente preferible un grupo metilo. Como R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isobutilo, y es más preferible un grupo metilo.

El "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y específicamente pueden mencionarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo y similares.

Como 4) del grupo A y 3) del grupo C, son preferibles un grupo metilo y un grupo etilo y es más preferible un grupo metilo. Como R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup>, R<sup>A7</sup>, R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup>, son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo butilo y es más preferible un grupo metilo. Como R<sup>B1</sup> a R<sup>B31</sup>, son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo butilo y son más preferibles un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo propilo. Como R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup>, R<sup>C4</sup> y R<sup>C5</sup>, son preferibles un grupo metilo y un grupo etilo y es más preferible un grupo metilo.

El "grupo alquilo C<sub>1-8</sub>" es un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-etil-1-propilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 1-propil-1-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo y similares.

Como 2) del grupo B, son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopentilo, un grupo 1-etil-1-propilo, un grupo 3-metilbutilo y un grupo 1-propil-1-butilo y son más preferibles un grupo metilo y un grupo etilo.

- 5 El "grupo alqueno  $C_{2-6}$ " es un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse un grupo vinilo, un grupo 1-propeno, un grupo 2-propeno, un grupo isopropeno, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-metil-1-propeno, un grupo 1-metil-2-propeno, un grupo 2-metil-2-propeno, un grupo 1-etilvinilo, un grupo 1-penteno, un grupo 2-penteno, un grupo 3-penteno, un grupo 4-penteno, un grupo 1,2-dimetil-1-propeno, un grupo 1,2-dimetil-2-propeno, un grupo 1-etil-1-propeno, un grupo 1-etil-2-propeno, un grupo 1-metil-1-butenilo, un grupo 1-metil-2-butenilo, un grupo 2-metil-1-butenilo, un grupo 1-isopropilvinilo, un grupo 2,4-pentadieno, un grupo 1-hexeno, un grupo 2-hexeno, un grupo 3-hexeno, un grupo 4-hexeno, un grupo 5-hexeno, un grupo 2,4-hexadieno, un grupo 1-metil-1-penteno y similares.
- 15 Como  $R^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , son preferibles un grupo vinilo, un grupo 1-propeno y un grupo 2-propeno y es más preferible un grupo 2-propeno.

20 El "grupo alqueno  $C_{2-4}$ " es un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse un grupo vinilo, un grupo 1-propeno, un grupo 2-propeno, un grupo isopropeno, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-metil-1-propeno, un grupo 1-metil-2-propeno, un grupo 2-metil-2-propeno, un grupo 1-etilvinilo y similares.

Como 5) del grupo B, son preferibles un grupo vinilo y un grupo 1-propeno y es más preferible un grupo vinilo.

- 25 El "grupo alqueno  $C_{2-4}$ " es un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse un grupo etilo, un grupo 1-propilo, un grupo 2-propilo, un grupo isopropilo, un grupo 1-butililo, un grupo 2-butililo, un grupo 3-butililo, un grupo 1-metil-1-propilo, un grupo 1-metil-2-propilo, un grupo 2-metil-2-propilo, un grupo 1-etiletilo y similares.

- 30 Como 6) del grupo B, son preferibles un grupo etilo, un grupo 1-propilo y un grupo 1-butililo y es más preferible un grupo etilo.

35 El "grupo alqueno  $C_{1-4}$ " opcionalmente formado por  $R^2$  junto con  $R^3$  y el grupo "alqueno  $C_{1-4}$ " opcionalmente formado por  $R^4$  junto con  $R^5$  es un grupo alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo 2-metiltrimetileno, un grupo tetrametileno y similares.

40 El "grupo alqueno  $C_{1-4}$ " opcionalmente formado por  $R^2$  junto con  $R^3$  es preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo trimetileno, más preferiblemente un grupo trimetileno.

El "grupo alqueno  $C_{1-4}$ " opcionalmente formado por  $R^4$  junto con  $R^5$  es preferiblemente un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo trimetileno, más preferiblemente un grupo etileno.

45 Como m, se prefiere 0 o el número entero 1 ó 2, más preferiblemente 0.

El "grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$ " es un grupo hidrocarbonado cíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, lo cual significa un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ , o un grupo de anillo condensado de cicloalquilo  $C_{3-8}$  y benceno.

50 El "grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ " es un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y específicamente, pueden mencionarse un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo norbornanilo y similares, y preferiblemente es un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

55 Como el "grupo de anillo condensado de un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  y benceno" pueden mencionarse específicamente un grupo indanilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, (un grupo 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftilo, un grupo 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo etc.) y similares, siendo preferiblemente un grupo indanilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares, y más preferiblemente un grupo indanilo.

60 Como  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$ , son preferibles un grupo fenilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo y son más preferibles un grupo fenilo y un grupo ciclopropilo. Como  $R^1$ , es particularmente preferido un grupo ciclopropilo y como  $R^2$  y  $R^6$ , es particularmente preferido un grupo fenilo. Como 11) del grupo A,  $R^{A7}$ , 22) del grupo B,  $R^{B3}$ ,  $R^{B6}$  y  $R^{B16}$ , son preferibles un grupo fenilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo y son más preferibles un grupo fenilo y un grupo ciclopropilo.

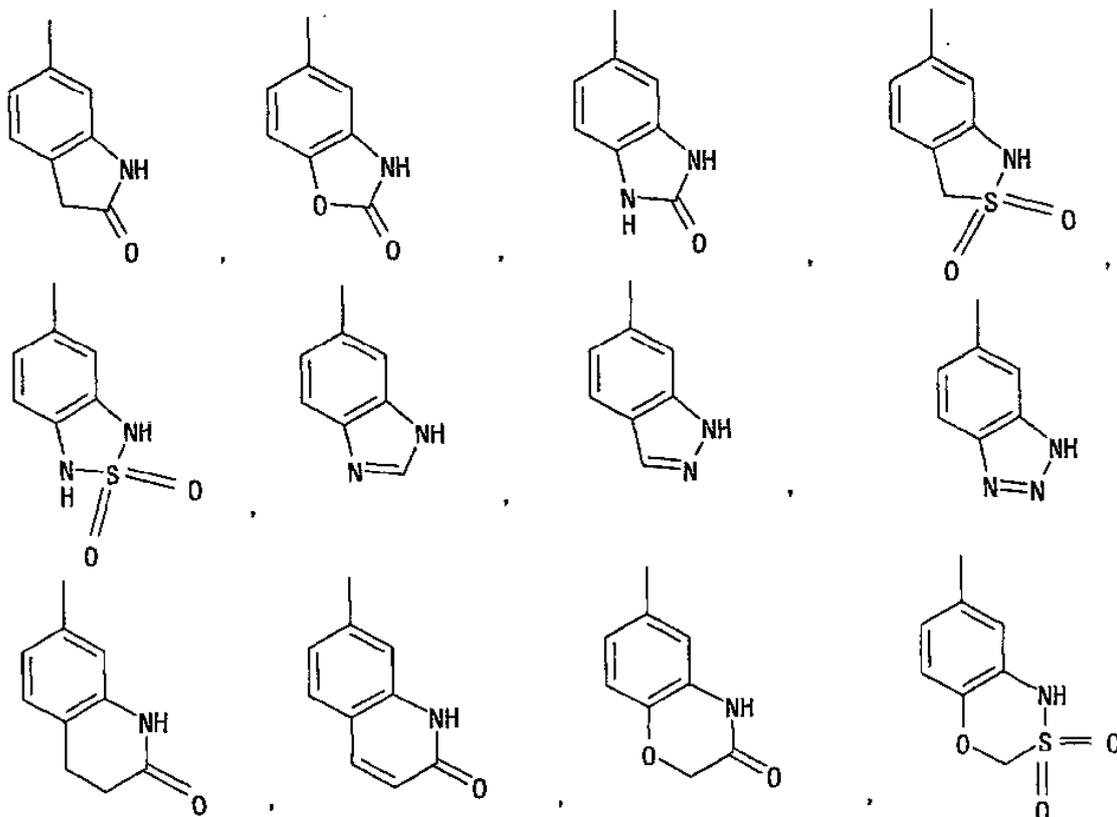
65

El "grupo heterocíclico" es un anillo monocíclico saturado o un anillo monocíclico insaturado que tiene 5 ó 6 átomos que lo constituyen, que contienen, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, como un átomo constituyente del anillo, un anillo condensado del monociclo y un anillo de benceno o un anillo espiro de estos monociclos o anillos condensados y el anillo de carbono C<sub>3-12</sub> mencionado anteriormente, cada uno de los cuales puede tener de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 2, grupos oxo.

Como el "grupo heterocíclico", que es un monociclo de un anillo saturado, pueden mencionarse un grupo pirrolidinilo, un grupo tetrahidrofurilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo 2-oxoimidazolidinilo, un grupo 2,4-dioxoimidazolidinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo 1,3-dioxolanilo, un grupo morfolinilo, un grupo morfolinilo, un grupo 2-oxopirrolidinilo, un grupo 2-oxopiperidinilo, un grupo 4-oxopiperidinilo, un grupo 2,6-dioxopiperidinilo, un grupo tiadiazolidinilo (por ejemplo, un grupo 1,1-dioxo-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, etc.) y similares. Preferiblemente, pueden mencionarse un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo y un grupo morfolinilo.

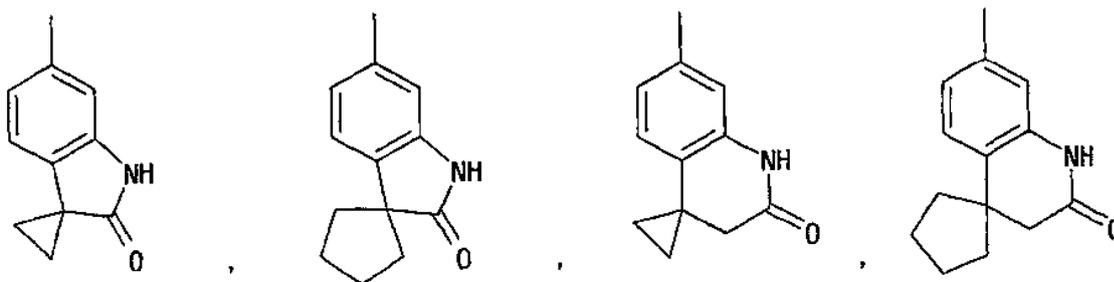
Como el "grupo heterocíclico", que es un monociclo de un anillo saturado, pueden mencionarse un anillo pirrolilo (por ejemplo, un grupo 2-pirrolilo, etc.), un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo (por ejemplo, un grupo 4-imidazolilo, etc.), un grupo 1,2-dihidro-2-oxoimidazolilo, un grupo pirazolilo (por ejemplo, un grupo 5-pirazolilo, etc.), un grupo diazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo 1,2,4-triazolilo, un grupo 1,2,3-triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo 1,3,4-tiadiazolilo, un grupo 1,2,4-tiadiazolilo, un grupo furazanilo, un grupo piridilo (por ejemplo, un grupo 3-piridilo, etc.), un grupo pirimidinilo, un grupo 3,4-dihidro-4-oxopirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo 1,3,5-triazinilo, un grupo imidazolinilo (por ejemplo, un grupo 2-imidazolinilo, etc.), un grupo pirazolinilo, un grupo oxazolinilo (un grupo 2-oxazolinilo, un grupo 3-oxazolinilo, un grupo 4-oxazolinilo), un grupo isoxazolinilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolinilo, un grupo isotiazolinilo, un grupo piranilo, un grupo 2-oxopiranilo, un grupo 2-oxo-2,5-dihidrofuranilo, un grupo 1,1-dioxo-1H-isotiazolilo y similares. Preferiblemente, un grupo pirrolilo, un grupo tienilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazolilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo y un grupo piridilo.

Como el "grupo heterocíclico" que es un anillo condensado de un anillo monociclo y benceno, pueden mencionarse grupos indolilo (por ejemplo, un grupo 4-indolilo, un grupo 5-indolilo, un grupo 6-indolilo, un grupo 7-indolilo, etc.), un grupo isoindolilo, un grupo 1,3-dihidro-1,3-dioxoisoindolilo y grupos benzofuranilo (por ejemplo, un grupo 4-benzofuranilo, un grupo 7-benzofuranilo, etc.), un grupo indazolilo, un grupo isobenzofuranilo y grupos benzotiofenilo (por ejemplo, un grupo 4-benzotiofenilo, un grupo 5-benzotiofenilo, un grupo 7-benzotiofenilo, etc.), grupos benzoxazolilo (por ejemplo, un grupo 4-benzoxazolilo, un grupo 7-benzoxazolilo, etc.), grupos bencimidazolilo (por ejemplo, un grupo 4-bencimidazolilo, un grupo 5-bencimidazolilo, un grupo 7-bencimidazolilo, etc.), grupos benzotiazolilo (por ejemplo, un grupo 4-benzotiazolilo, un grupo 7-benzotiazolilo, etc.), un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo 1,2-dihidro-2-oxoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo quinoxalinilo, un grupo cinolinilo, un grupo ftalazinilo, un grupo 2,3-dihidroindolilo, un grupo isoindolinilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, un grupo 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo, un grupo cromanilo, un grupo isocromanilo,



y similares.

5 Como el anillo espiro del monociclo o anillo condensado mencionado anteriormente y el anillo de carbono C<sub>3-12</sub> mencionado anteriormente, pueden mencionarse, por ejemplo, grupos representados por las siguientes fórmulas.



10 Preferiblemente, es un grupo de anillo condensado de un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros y un anillo de benceno, que específicamente es, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo 2,3-dihidroindolilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo y similares.

15 Como R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>5</sup>, son preferibles un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piridinilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo 2,3-dihidroindolilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y un grupo benzo[1,3]dioxolilo, y son más preferibles un grupo piperidinilo, un grupo piridinilo, un grupo tiofenilo, un grupo, un grupo indolilo, un grupo indazolilo, un grupo benzotiofenilo, un grupo bencimidazolilo, un grupo 2,3-dihidroindolilo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, un grupo benzo[1,3]dioxolilo. Como 12) del grupo A, R<sup>A7</sup> y 23) del grupo B, R<sup>B3</sup>, R<sup>B6</sup>, R<sup>B16</sup> y R<sup>B17</sup>, son preferibles un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo piridinilo y un grupo oxazolinilo, y son más preferibles un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo y un grupo morfolinilo.

25 El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" y el "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup>, y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A. Es decir, los grupos "alquilo C<sub>1-6</sub>" y "alqueno C<sub>2-6</sub>" definidos anteriormente pueden estar sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A, e incluyen un "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" sin sustituir y un grupo "alqueno C<sub>2-6</sub>" sin sustituir.

5 Cada uno del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" definido anteriormente para el punto 4) definido a continuación del grupo B, y del "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" definido anteriormente para el punto 4) definido a continuación del grupo B, y del grupo "alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente para R<sup>B1</sup> a R<sup>B31</sup> está opcionalmente sustituido con el mismo o diferente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A.

10 Cada uno del "grupo "alqueno C<sub>2-4</sub>" para el punto 5) definido a continuación del grupo B y del "grupo alqueno C<sub>2-4</sub>" definido anteriormente para el punto 6) está opcionalmente sustituido con el mismo o diferente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A.

15 El "grupo A" es un grupo que consiste en 1) el "átomo de halógeno" definido anteriormente, 2) un grupo nitro, 3) un grupo ciano, 4) el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente, 5) "-OR<sup>A1</sup>", 6) "-SR<sup>A2n</sup>", 7) "-NR<sup>A3</sup>R<sup>A4n</sup>", 8) "-COOR<sup>A5n</sup>", 9) "-NR<sup>A5</sup>COR<sup>A7n</sup>", 10) "-NR<sup>A8</sup>COOR<sup>A9n</sup>", 11) el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" definido anteriormente y 12) el "grupo heterocíclico" definido anteriormente, donde R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup>, R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno, o, el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente, R<sup>A7</sup> es el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente, el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" definido anteriormente o el "grupo heterocíclico definido anteriormente".

20 Como el "-OR<sup>A1</sup>", pueden mencionarse un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo terc-butoxi y similares.

Como el "-SR<sup>A2n</sup>", pueden mencionarse un grupo mercapto, un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo, un grupo terc-butilsulfanilo y similares.

25 Como el "-NR<sup>A3</sup>R<sup>A4n</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino y similares.

30 Como el "-COOR<sup>A5n</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo y similares.

35 Como el "-NR<sup>A6</sup>COR<sup>A7n</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo isobutirilamino, un grupo pivaloilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo butilcarbonilamino y similares.

40 Como el "-NR<sup>A8</sup>COOR<sup>A9n</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo carboxiamino, un grupo carboximetilamino, un grupo carboxietilamino, un grupo metoxicarbonilamino, un grupo metoxicarbonilmetilamino y similares.

45 Como el "grupo-A", preferiblemente, pueden mencionarse un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo carboxiamino, un grupo butilcarbonilamino, un grupo carboxi, un grupo fenilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo y un grupo 1-piperazinilo.

50 Como el "grupo A", pueden mencionarse de forma particularmente preferida un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo carboxiamino, un grupo butilcarbonilamino, un grupo carboxi, un grupo fenilo, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 1-pirrolidinilo, un grupo 1-piperidinilo y un grupo 1-piperazinilo.

El número preferible de los sustituyentes es 1, y el sustituyente puede usarse en cualquier posición sustituible.

55 El "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" y "grupo heterocíclico" para el anillo Cy, y "el grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" y el "grupo heterocíclico" para R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> o R<sup>5</sup> están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B. Es decir, el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" y el "grupo heterocíclico" pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B, e incluye un "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" sin sustituir y un "grupo heterocíclico" sin sustituir.

60 El "grupo B" es un grupo que consiste en 1) el "átomo de halógeno" mencionado anteriormente, 2) un grupo nitro, 3) un grupo ciano, 4) el "grupo alquilo C<sub>1-8</sub>" mencionado anteriormente, 5) el "grupo alqueno C<sub>2-4</sub>" mencionado anteriormente, 6) el "grupo "alqueno C<sub>2-4</sub>" mencionado anteriormente, 7) "-OR<sup>B1n</sup>", 8) "-SR<sup>B2n</sup>", 9) "-NR<sup>B3</sup>R<sup>B4n</sup>", 10) "-NR<sup>B5</sup>COR<sup>B6n</sup>", 11) "-NR<sup>B7</sup>COOR<sup>B8n</sup>", 12) "-NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11n</sup>", 13) "-NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14n</sup>", 14) "-NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16n</sup>", 15) "-SO<sub>2</sub>-R<sup>B17n</sup>", 16) "-SO<sub>2</sub>NR<sup>B18</sup>R<sup>B19n</sup>", 17) "-P (=O) (R<sup>B20</sup>) (R<sup>B21</sup>)", 18) "-COOR<sup>B22n</sup>", 19) "-CONR<sup>B23</sup>R<sup>B24n</sup>", 20) "-NR<sup>B25</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B26</sup>R<sup>B27n</sup>", 21) "-NR<sup>B28</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B29</sup>CONR<sup>B30</sup>R<sup>B31n</sup>", 22) el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" definido anteriormente y 23) el "grupo heterocíclico" definido anteriormente, donde R<sup>B1</sup>, R<sup>B2</sup>, R<sup>B4</sup>, R<sup>B5</sup>, R<sup>B7</sup>, R<sup>B8</sup>, R<sup>B9</sup>, R<sup>B10</sup>,

- 5  $R^{B11}, R^{B12}, R^{B13}, R^{B14}, R^{B15}, R^{B18}, R^{B19}, R^{B22}, R^{B23}, R^{B24}, R^{B25}, R^{B26}, R^{B27}, R^{B28}, R^{B29}, R^{B30}$  Y  $R^{B31}$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o el "grupo alquilo  $C_{1-4}$ " definido anteriormente,  $R^{B3}$  y  $R^{B6}$  son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, el "grupo alquilo  $C_{1-4}$ " definido anteriormente, el "grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$ " definido anteriormente o el "grupo heterocíclico" definido anteriormente,  $R^{B16}$  es el "grupo alquilo  $C_{1-4}$ " definido anteriormente, el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  definido anteriormente, o el "grupo heterocíclico" definido anteriormente,  $R^{B17}$  es el "grupo alquilo  $C_{1-4}$ " definido anteriormente o el "grupo heterocíclico" definido anteriormente y  $R^{B20}$  y  $R^{B21}$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es el "grupo alquilo  $C_{1-4}$ " definido anteriormente.
- 10 Como el "-OR<sup>B1</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropiloxi, un grupo terc-butoxi y similares.
- Como el "-SR<sup>B2</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo mercapto, un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo, un grupo terc-butilsulfanilo y similares.
- 15 Como el "-NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo 2-aminoetilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino, un grupo terc-butilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamino, un grupo N-isopropil-N-metilamino, un grupo N-(imidazolín-2-il)amino y similares.
- 20 Como el "-NR<sup>B5</sup>COR<sup>B6</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo amino, un grupo formilamino, un grupo acetilamino, un grupo hidroxiacetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo isobutirilamino, un grupo pivaloilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo 3-aminopropionilamino, un grupo 3-(pentanoilamino)propionilamino, un grupo 4-imidazolilcarbonilamino, un grupo (1-metilpirrol-2-il)carbonilamino, un grupo 4-pirazolilcarbonilamino y similares.
- 25 Como el "-NR<sup>B7</sup>COOR<sup>B8</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo carboxiamino, un grupo carboximetilamino, un grupo carboxietilamino, un grupo metoxicarbonilamino, un grupo metoxicarbonilmetilamino y similares.
- 30 Como el "-NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo aminocarbonilamino, un grupo metilaminocarbonilamino, un grupo dimetilaminocarbonilamino, un grupo (metilaminocarbonil)(metil)amino, un grupo (dimetilaminocarbonil)(metil)amino, un grupo [(2-hidroxietil)carbamoil]amino y similares.
- 35 Como el "-NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo metoxiaminocarbonilamino, un grupo (metilmetoxiaminocarbonil)(metil)amino, un grupo (metilmetoxiaminocarbonil)amino y similares.
- Como el "-NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo sulfonilamino, un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo N-metil-N-sulfonilamino, un grupo N-metil-N-metilsulfonilamino, un grupo N-etil-N-sulfonilamino, un grupo N-etil-N-metilsulfonilamino, un grupo 3-piridilsulfonilamino, un grupo morfolinosulfonilamino, un grupo piperidinomorfolinosulfonilamino, un grupo 2-morfolinoetilsulfonilamino y similares.
- 40 Como el "-SO<sub>2</sub>-R<sup>B17</sup>", pueden mencionarse un grupo sulfonilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo y similares.
- 45 Como el "-SO<sub>2</sub>NR<sup>B18</sup>R<sup>B19</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo aminosulfonilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo etilmetilaminosulfonilo y similares.
- 50 Como el "-P(=O)(R<sup>B20</sup>)(R<sup>B21</sup>)", pueden mencionarse específicamente un grupo fosfinoilo, un grupo metilfosfinoilo, un grupo dimetilfosfinoilo, un grupo etilfosfinoilo, un grupo dietilfosfinoilo y similares.
- Como el "-COOR<sup>B22</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo y similares.
- 55 Como el "-CONR<sup>B23</sup>R<sup>B24</sup>", pueden mencionarse específicamente carbamoilo, metil carbamoilo, dimetilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, propilcarbamoilo, butilcarbamoilo y similares.
- Como el "-NR<sup>B25</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B26</sup>R<sup>B27</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo sulfamoilamino, un grupo dimetilsulfamoilamino y similares.
- 60 Como el "-NR<sup>B28</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B29</sup>CONR<sup>B30</sup>R<sup>B31</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo {(2-hidroxietil)carbamoil}(2-hidroxietil)sulfamoil]amino y similares.
- 65 Como el "grupo B", preferiblemente, pueden mencionarse un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo hexilo, un grupo 1-

etilpropilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino, un grupo (metilcarbonil)(metil)amino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo metilaminocarbonilamino, un grupo dimetilaminocarbonilamino, un grupo metoxiaminocarbonilamino, un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo (metilsulfonil)(metil)amino, un grupo metilsulfonilo, un grupo piperazin-1-ilsulfonilo, un grupo morfolin-4-ilsulfonilo, un grupo piperidin-4-ilsulfonilo, un grupo pirrolidin-4-ilsulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo etilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo dimetilfosfinoilo, un grupo carboxi, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilamino, un grupo dimetilaminosulfonilamino, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo y un grupo morfolinilo.

Como el "grupo B", pueden mencionarse de forma particularmente preferida, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo isopentilo, un grupo vinilo, un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo metiltio, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo metilcarbonilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino, un grupo (metilcarbonil)(metil)amino, un grupo etoxicarbonilamino, un grupo metilaminocarbonilamino, un grupo dimetilaminocarbonilamino, un grupo metoxiaminocarbonilamino, un grupo metilsulfonilamino, un grupo etilsulfonilamino, un grupo propilsulfonilamino, un grupo isopropilsulfonilamino, un grupo fenilsulfonilamino, un grupo (metilsulfonil)(metil)amino, un grupo metilsulfonilo, un grupo piperazin-1-ilsulfonilo, un grupo morfolin-4-ilsulfonilo, un grupo piperidin-4-ilsulfonilo, un grupo pirrolidin-4-ilsulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo metilaminosulfonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, un grupo dimetilfosfinoilo, un grupo carboxi, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilaminocarbonilo, un grupo etilaminocarbonilamino, un grupo dimetilaminosulfonilamino, un grupo ciclopropilo, un grupo fenilo, un grupo piperidinilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperazinilo y un grupo morfolinilo.

El número preferible de sustituyentes es 1 ó 2, y cuando el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" es fenilo, el anillo Cy está mono-sustituido en la posición 2, mono-sustituido en la posición 3, mono-sustituido en la posición 4, di-sustituido en las posiciones 2,3, di-sustituido en las posiciones 2,4, di-sustituido en las posiciones 2,5 o di-sustituido en las posiciones 2,6, y de forma particularmente preferida mono-sustituido en la posición 4 o di-sustituido en las posiciones 2,4, R<sup>2</sup> está, más preferiblemente, mono-sustituido en la posición 3, y R<sup>6</sup> está, más preferiblemente, di-sustituido en las posiciones 2,4.

Cada uno del "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente para 4) del grupo A definido anteriormente, y el grupo "alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente para R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup>, R<sup>A7</sup>, R<sup>A8</sup> o R<sup>A9</sup> está opcionalmente sustituido con el mismo o diferente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el "grupo C" definido a continuación.

Cada uno del "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" definido anteriormente para el punto 11) del grupo A y R<sup>A7</sup>, y el "grupo heterocíclico" definido anteriormente para el punto 12) y R<sup>A7</sup> está opcionalmente sustituido con el mismo o diferente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el "grupo C" definido más adelante.

Cada uno del "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" definido anteriormente para el punto 22) mencionado anteriormente del grupo B, R<sup>B3</sup>, R<sup>B6</sup> y R<sup>B16</sup>, y el "grupo heterocíclico" definido anteriormente para el punto 23) mencionado anteriormente, R<sup>B3</sup>, R<sup>B5</sup>, R<sup>B16</sup> y R<sup>B17</sup> está opcionalmente sustituido con el mismo o diferente de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el "grupo C" definido más adelante.

El "grupo C" es un grupo que consiste en 1) el "átomo de halógeno" definido anteriormente, 2) un grupo ciano, 3) el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente, 4) "-O R<sup>C1</sup>", 5) "-NR<sup>C2</sup>R<sup>C3</sup>", 6) "-COOR<sup>C4</sup>" y 7) un grupo oxo, donde R<sup>C1</sup>, R<sup>C2</sup>, R<sup>C3</sup> y R<sup>C4</sup> son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente.

Como el "-OR<sup>C1</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo terc-butoxi y similares.

Como el "-NR<sup>C2</sup>R<sup>C3</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo amino, metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamina, un grupo isopropilamina, un grupo terc-butilamina, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo N-etil-N-metilamino, un grupo N-metil-N-propilamina, un grupo N-isopropil-N-metilamino y similares.

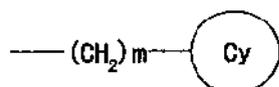
Como el "-COOR<sup>C4</sup>", pueden mencionarse específicamente un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropiloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo y similares.

Como el "grupo C", es preferible el grupo que consiste en 1) el "átomo de halógeno" definido anteriormente, 2) un grupo ciano, 3) el "grupo alquilo C<sub>1-4</sub>" definido anteriormente, 4) "-OR<sup>C1</sup>", 5) "-NR<sup>C2</sup>R<sup>C3</sup>" y 6) "-COOR<sup>C4</sup>", y específicamente, pueden mencionarse un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo amino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo carboxilo y un grupo metoxicarbonilo.

Como el "grupo C" es particularmente preferido un grupo metilo.

El número preferible de sustituyentes es 1, y el sustituyente puede usarse en cualquier posición sustituible.

Como el "R<sup>1</sup>", preferiblemente, pueden mencionarse un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A) o



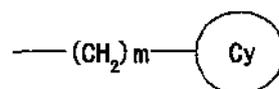
donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Aquí, m es preferiblemente 0, el "anillo Cy" es preferiblemente un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el "grupo de anillo de carbono" es preferiblemente un grupo cicloalquilo (donde el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" y "el grupo cicloalquilo" están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B).

Específicamente, como el "R<sup>1</sup>", son preferibles un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo 2-propenilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2-metilciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo o-tolilo, un grupo m-tolilo, un grupo p-tolilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo tiofen-3-ilo, un grupo ciclopropilmetilo, un grupo 2-metoxietilo, carboximetilo, 2-hidroxietilo, 2-(dimetilamino)etilo y un grupo bencilo.

Más preferiblemente, pueden mencionarse un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2-metilciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo o-tolilo, un grupo m-tolilo, un grupo p-tolilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo tiofen-3-ilo, un grupo 2-metoxietilo, carboximetilo, 2-hidroxietilo y 2-(dimetilamino)etilo, de forma particularmente preferida un grupo metilo o un grupo ciclopropilo.

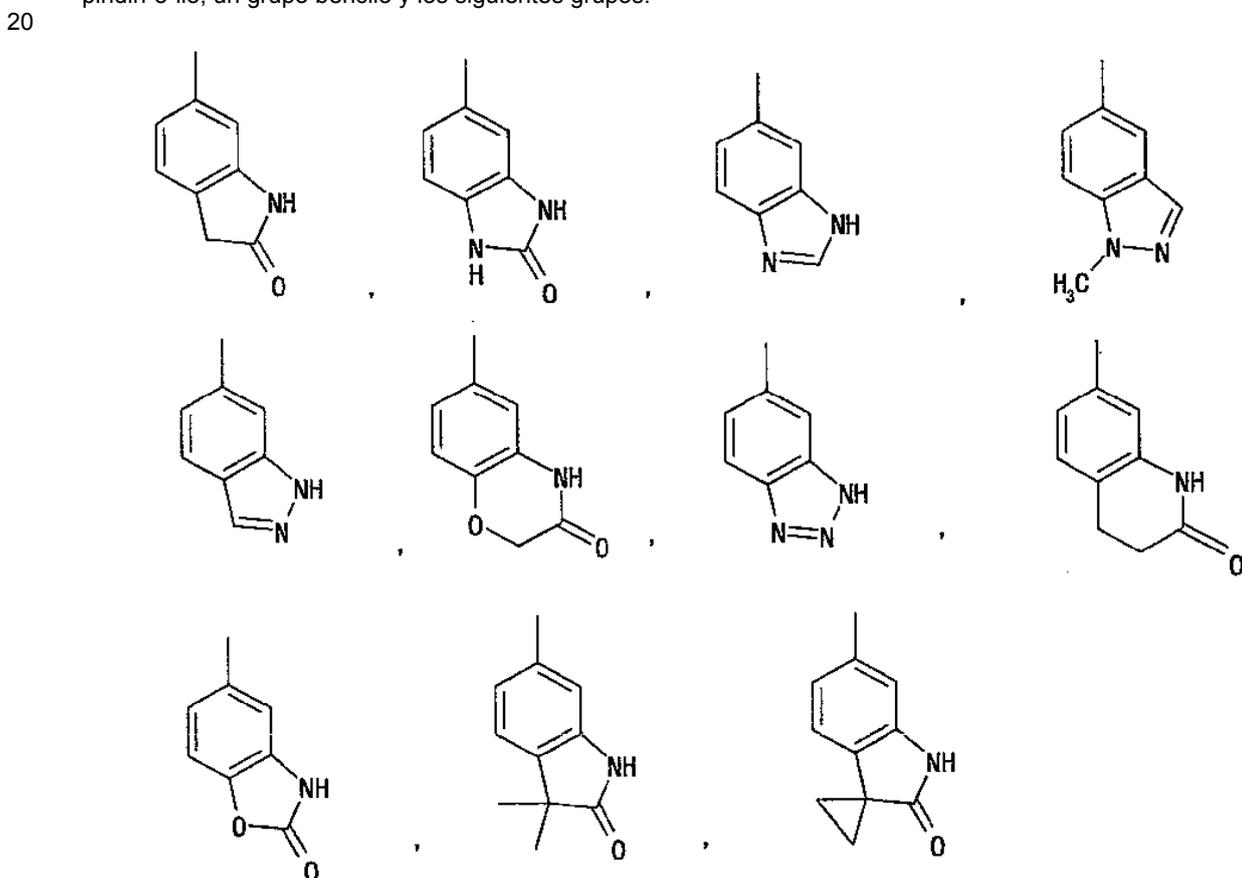
Como el "R<sup>2</sup>", es preferible



donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente. Aquí, m es preferiblemente 0, el "anillo Cy" es preferiblemente un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el "grupo de anillo de carbono" es preferiblemente un grupo fenilo (donde el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" y el "grupo fenilo" están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B, y como el "grupo B", son preferibles "-NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup>", "-NR<sup>B5</sup>CO<sup>B6</sup>", "-NR<sup>B7</sup>CO<sup>B8</sup>", "-NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11</sup>", "-NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14</sup>", "-NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16</sup>", "-NR<sup>B25</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B26</sup>R<sup>B27</sup>" y "-NR<sup>B28</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B29</sup>CONR<sup>B30</sup>R<sup>B31</sup>").

Específicamente, como el grupo "R<sup>2</sup>", son preferibles un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo 2-propenilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo o-tolilo, un grupo m-tolilo, un grupo p-tolilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-(3-hidroxi)propilfenilo, un grupo 3-(2-carboxietil)fenilo, un grupo 3-(3-morfolin-4-il)propilfenilo, un grupo 3-dimetilaminopropilfenilo, un grupo 3-hidroxifenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3-dimetilaminoetoxifenilo, un grupo 3-carboximatoxifenilo, un grupo 3-(3-dimetilaminopropoxi)fenilo, un grupo 3-(2-morfolin-4-iletoksi)fenilo, un grupo 3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo, un grupo 3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenilo, un grupo 3-(2-dietilaminoetoxi)fenilo, un grupo 3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenilo, un grupo 3-aminofenilo, un grupo 3-metilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminofenilo, un grupo 3-(metanosulfonil)metilaminofenilo, un grupo 3-metilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-metanosulfonilaminofenilo, un grupo 4-cloro-3-metanosulfonilaminofenilo, un grupo 3-etanosulfonilaminofenilo, un grupo 3-(propano-1-sulfonilamino)fenilo, un grupo 3-(propano-2-sulfonilamino)fenilo, un grupo 3-clorometanosulfonilaminofenilo, un grupo 3-trifluorometanosulfonilaminofenilo, un

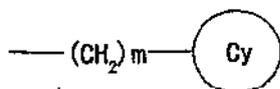
grupo 3-(2,2,2-trifluoroetanosulfonilamino)-fenilo, un grupo 3-(2-metoxietil)metilaminofenilo, un grupo 3-  
 metilcarbonilamino-fenilo, un grupo 3-etilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-propilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-  
 isopropilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-etoxicarbonilaminofenilo, un grupo 3-(hidroximetilcarbonil)aminofenilo, un  
 grupo 3-(2-hidroxiethylcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-etilaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-(2-  
 dimetilaminoetilcarbonilamino)-fenilo, un grupo 3-(3-dimetilaminopropilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-  
 (metoximetilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-(butilcarbonilaminometilcarbonilamino)-fenilo, un grupo 3-(2-  
 butilcarbonilaminoetilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-metilaminocarbonilamino-fenilo, un grupo 3-  
 metoxiaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-  
 (dimetilaminometilcarbonilamino)-fenilo, un grupo 3-(2-morfolin-4-iletilamino)fenilo, un grupo 3-(2-  
 benciloxycarbonilaminoetil)sulfonilaminofenilo, un grupo 3-(2-aminoetil)-sulfonilaminofenilo, un grupo 3-(2-  
 butilcarbonilaminoetil)sulfonilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminosulfonil-aminofenilo, un grupo 3-carboxifenilo, un  
 grupo 3-carbamoilfenilo, un grupo 3-metanosulfonilfenilo, un grupo 4-metanosulfonilfenilo, un grupo 3-  
 etanosulfonilfenilo, un grupo 3-metilaminosulfonilfenilo, un grupo 3-etilaminosulfonilfenilo, un grupo 3-  
 bencenosulfonilaminofenilo, un grupo 3-aminosulfonilfenilo, un grupo 3-dimetilaminosulfonilfenilo, un grupo 4-  
 dimetilaminosulfonilfenilo, un grupo 3-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)fenilo, un grupo 3-(morfolina-4-sulfonil)fenilo, un  
 grupo 3-(piperidina-1-sulfonil)fenilo, un grupo 3-(pirrolidina-1-sulfonil)fenilo, un grupo 3-metilaminocarbonilfenilo, un  
 grupo 3-morfolin-4-ilfenilo, un grupo 3-pirrolidin-1-ilfenilo, un grupo 3-piperidin-1-ilfenilo, un grupo 3-(4-metilpiperazin-  
 1-il)fenilo, un grupo 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo, un grupo 3-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo, un grupo tiofen-3-ilo, un grupo  
 piridin-3-ilo, un grupo bencilo y los siguientes grupos:



Más preferiblemente, pueden mencionarse un grupo fenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo  
 4-fluorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo o-tolilo, un grupo m-tolilo, un grupo p-  
 tolilo, un grupo 2,6-dimetilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-(3-hidroxiopropil)fenilo, un grupo 3-(2-  
 carboxietil)fenilo, un grupo 3-(3-morfolin-4-ilpropil)fenilo, un grupo 3-dimetilaminopropilfenilo, un grupo 3-hidroxifenilo,  
 un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3-  
 dimetilaminoetoxifenilo, un grupo 3-carboximetoxifenilo, un grupo 3-(3-dimetilaminopropoxi)fenilo, un grupo 3-(2-  
 morfolin-4-iletoksi)fenilo, un grupo 3-(2-pirrolidin-1-iletoksi)fenilo, un grupo 3-(2-piperidin-1-iletoksi)fenilo, un grupo 3-(2-  
 dietilaminoetoxi)fenilo, un grupo 3-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]fenilo, un grupo 3-aminofenilo, un grupo 3-  
 metilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminofenilo, un grupo 3-(metanosulfonil)metilaminofenilo, un grupo 3-  
 metilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-metanosulfonilaminofenilo, un grupo 4-cloro-3-metanosulfonilaminofenilo, un  
 grupo 3-etanosulfonilaminofenilo, un grupo 3-(propano-1-sulfonilamino)fenilo, un grupo 3-(propano-2-  
 sulfonilamino)fenilo, un grupo 3-clorometanosulfonilaminofenilo, un grupo 3-trifluorometanosulfonilaminofenilo, un  
 grupo 3-(2,2,2-trifluoroetanosulfonilamino)-fenilo, un grupo 3-(2-metoxietil)metilaminofenilo, un grupo 3-  
 metilcarbonilamino-fenilo, un grupo 3-etilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-propilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-

isopropilcarbonilaminofenilo, un grupo 3-etoxicarbonilaminofenilo, un grupo 3-(hidroximetilcarbonil)aminofenilo, un grupo 3-(2-hidroxietilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-etilaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-(2-dimetilaminoetilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-(3-dimetilaminopropilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-(metoximetilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-(butilcarbonilaminometilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-(2-butilcarbonilaminoetilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-metilaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-metoxiaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminocarbonilaminofenilo, un grupo 3-(dimetilaminometilcarbonilamino)fenilo, un grupo 3-(2-morfolin-4-iletilamino)fenilo, un grupo 3-(2-benciloxicarbonilaminoetil)sulfonilaminofenilo, un grupo 3-(2-aminoetil)sulfonilamino-fenilo, un grupo 3-(2-butilcarbonilaminoetil)sulfonilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminosulfonilaminofenilo, un grupo 3-carboxifenilo, un grupo 3-carbamoilfenilo, un grupo 3-metanosulfonilfenilo, un grupo 4-metanosulfonilfenilo, un grupo 3-etanosulfonilfenilo, un grupo 3-metilaminosulfonilfenilo, un grupo 3-etilaminosulfonilfenilo, un grupo 3-bencenosulfonilaminofenilo, un grupo 3-aminosulfonilfenilo, un grupo 3-dimetilaminosulfonilfenilo, un grupo 4-dimetilaminosulfonilfenilo, un grupo 3-(4-metilpiperazina-1-sulfonil)fenilo, un grupo 3-(morfolina-4-sulfonil)fenilo, un grupo 3-(piperidina-1-sulfonil)fenilo, un grupo 3-(pirrolidina-1-sulfonil)fenilo, un grupo 3-metilaminocarbonilfenilo, un grupo 3-morfolin-4-ilfenilo, un grupo 3-pirrolidin-1-ilfenilo, un grupo 3-piperidin-1-ilfenilo, un grupo 3-(4-metilpiperazin-1-il)fenilo, un grupo 3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo y un grupo 3-(3-oxomorfolin-4-il)fenilo.

Como el "R<sup>6</sup>", es preferible



donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente. Aquí, m es preferiblemente 0, el "anillo Cy" es preferiblemente un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el "grupo de anillo de carbono" preferiblemente es un grupo fenilo (donde el "grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub>" y el "grupo fenilo" están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B, donde el "grupo B" preferiblemente incluye el "átomo de halógeno" definido anteriormente, el grupo "alquilo C<sub>1-8</sub>" definido anteriormente y el grupo "alquilo C<sub>2-4</sub>" definido anteriormente).

Específicamente, como el "R<sup>6</sup>", son preferibles un grupo 2-metoxietilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 3-dimetilaminopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo fenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-yodofenilo, un grupo o-tolilo, un grupo p-tolilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 2-propilfenilo, un grupo 2-isopropilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 2-butilfenilo, un grupo 4-butilfenilo, un grupo 2-isobutilfenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 2-(3-metilbutil)fenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-(2-fluoroetil)fenilo, un grupo 4-(2,2-difluoroetil)fenilo, un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo, un grupo 4-(1-etilpropil)fenilo, un grupo 4-(1-propilbutil)fenilo, un grupo 4-etinilfenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 4-bromo-2-fluorofenilo, un grupo 4-bromo-3-fluorofenilo, un grupo 4-bromo-2-clorofenilo, un grupo 4-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-yodofenilo, un grupo 2-cloro-4-metilfenilo, un grupo 4-cloro-2-metilfenilo, un grupo 4-bromo-2-metilfenilo, un grupo 4-bromo-3-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-trifluoroetilfenilo, un grupo 4-bromo-2-etilfenilo, un grupo 4-etil-2-fluorofenilo, un grupo 4-(2-carboxietil)-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-propilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-vinilfenilo, un grupo 4-(2-carboxivinil)-2-fluorofenilo, un grupo 4-etinil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(prop-1-inil)fenilo, un grupo 2-fluoro-4-(3-hidroxi-prop-1-inil)fenilo, un grupo 2-fluoro-4-(3-metoxi-prop-1-inil)fenilo, un grupo 4-ciclopropil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)fenilo, un grupo 4-(3-dimetilaminoprop-1-inil)-2-fluorofenilo, un grupo 4-cloro-2-dimetilaminometilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-metilfenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-isopropoxifenilo, un grupo 2,4-dimetoxifenilo, un grupo 4-metoxi-2-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metoxifenilo, un grupo 4-bromo-2-hidroxifenilo, un grupo 4-bromo-2-metoxifenilo, un grupo 2-bromo-4-metoxifenilo, un grupo 4-metiltiofenilo, un grupo 4-trifluorometiltiofenilo, un grupo 2-fluoro-4-metiltiofenilo, un grupo 4-aminofenilo, un grupo 4-metilaminofenilo, un grupo 2-dimetilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminofenilo, un grupo 4-dimetilaminofenilo, un grupo 4-etilaminofenilo, un grupo 4-dietilaminofenilo, un grupo 4-etilmetilamino-2-fluorofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 6-aminopiridin-3-ilo, un grupo 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, un grupo 6-cloropiridin-2-ilo, un grupo 4-cloropiridin-3-ilo, un grupo 4-carboxifenilo, un grupo 4-metoxicarbonilfenilo, un grupo 4-etilaminofenilo, un grupo 4-(metilcarbonil)metilaminofenilo, un grupo 4-metanosulfonilfenilo, un grupo 4-trifluorometanosulfonilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-metilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-3-metilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-3-trifluorometilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-propilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-fluorofenilo, un grupo 4-dimetilamino-3-fluorofenilo, un grupo 4-dimetilfosfinoil fenilo, un grupo benzo[1,3]dioxol-5-ilo, un grupo 1,1'-bifenil-4-ilo, un grupo 4-(piperidin-1-il)fenilo, un grupo 4-bencilfenilo, un grupo 4-(morfolin-4-il)fenilo, un grupo 1-metilpiperidin-4-ilo, un grupo 1-isopropilpiperidin-4-ilo, un grupo tiazol-2-ilo, un grupo 2-dimetilaminotiazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo, un grupo 1H-indol-5-ilo, un grupo 1-metil-1H-indol-5-ilo, un grupo 1-etil-1H-indol-5-ilo, un grupo 1-metil-1H-indol-6-ilo, un grupo 1-metil-1H-indol-7-ilo, un grupo 1,2-dimetil-1H-indol-5-ilo, un grupo 1,2,3-triaetil-1H-indol-5-ilo, un grupo 6-fluoro-1H-indol-5-ilo, un grupo 1-metil-1H-bencimidazol-5-ilo, un grupo 1-metil-1H-indazol-5-ilo, un grupo 1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, un grupo benzo[b]tiofen-5-ilo, un grupo 4-clorobencilo, un

grupo 2-bromobencilo, un grupo 3-bromobencilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 5-bromo-2-fluorobencilo, un grupo 2-morfolin-4-iletilo y un grupo piridin-3-ilmtilo.

Más preferiblemente, pueden mencionarse un grupo fenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 3,4-diclorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-yodofenilo, un grupo o-tolilo, un grupo p-tolilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 2-propilfenilo, un grupo 2-isopropilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 2-butilfenilo, un grupo 4-butilfenilo, un grupo 2-isobutilfenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 2-(3-metilbutil)fenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-(2-fluoroetil)fenilo, un grupo 4-(2,2-difluoroetil)fenilo, un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetil)fenilo, un grupo 4-(1-etilpropil)fenilo, un grupo 4-(1-propilbutil)fenilo, un grupo 4-etinilfenilo, un grupo 2,4-difluorofenilo, un grupo 2,6-difluorofenilo, un grupo 2,4-diclorofenilo, un grupo 4-bromo-2-fluorofenilo, un grupo 4-bromo-3-fluorofenilo, un grupo 4-bromo-2-clorofenilo, un grupo 4-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-yodofenilo, un grupo 2-cloro-4-metilfenilo, un grupo 4-cloro-2-metilfenilo, un grupo 4-bromo-2-metilfenilo, un grupo 4-bromo-3-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-bromo-2-etilfenilo, un grupo 4-etil-2-fluorofenilo, un grupo 4-(2-carboxietil)-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-propilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-vinilfenilo, un grupo 4-(2-carboxivinil)-2-fluorofenilo, un grupo 4-etinil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(prop-1-inil)fenilo, un grupo 2-fluoro-4-(3-hidroxi-prop-1-inil)fenilo, un grupo 2-fluoro-4-(3-metoxiprop-1-inil)fenilo, un grupo 4-ciclopropil-2-fluorofenilo, un grupo 2-fluoro-4-(3-hidrox-3-metilbut-1-inil)fenilo, un grupo 4-(3-dimetilaminoprop-1-inil)-2-fluorofenilo, un grupo 4-cloro-2-dimetilaminometilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-metilfenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-isopropoxifenilo, un grupo 2,4-dimetoxifenilo, un grupo 4-metoxi-2-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-4-metoxifenilo, un grupo 4-bromo-2-hidroxifenilo, un grupo 4-bromo-2-metoxifenilo, un grupo 2-bromo-4-metoxifenilo, un grupo 4-metiltiofenilo, un grupo 4-trifluorometiltiofenilo, un grupo 2-fluoro-4-metiltiofenilo, un grupo 4-aminofenilo, un grupo 4-metilaminofenilo, un grupo 2-dimetilaminofenilo, un grupo 3-dimetilaminofenilo, un grupo 4-dimetilaminofenilo, un grupo 4-etilaminofenilo, un grupo 4-dietilaminofenilo, un grupo 4-etilmetilamino-2-fluorofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 6-aminopiridin-3-ilo, un grupo 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, un grupo 6-cloropiridin-2-ilo, un grupo 4-cloropiridin-3-ilo, un grupo 4-carboxifenilo, un grupo 4-metoxicarbonilfenilo, un grupo 4-etilaminofenilo, un grupo 4-(metilcarbonil)metilaminofenilo, un grupo 4-metanosulfonilfenilo, un grupo 4-trifluorometanosulfonilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-metilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-3-metilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-3-trifluorometilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-propilfenilo, un grupo 4-dimetilamino-2-fluorofenilo, un grupo 4-dimetilamino-3-fluorofenilo, un grupo 4-diraetilfosfinoilfenilo, un grupo 1,1'-bifenil-4-ilo, un grupo 4-(piperidin-1-il)fenilo, un grupo 4-bencilfenilo y un grupo 4-(morfolin-4-il)fenilo.

Como el "R<sup>3n</sup>", preferiblemente, pueden mencionarse un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A).

Específicamente, son preferibles un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isobutilo, un grupo 2-metoxietilo, un grupo ciclopropilo, un grupo 2-dimetilaminoetilo y un grupo 2-propenilo y es particularmente preferido un grupo metilo.

Como el "R<sup>4n</sup>", preferiblemente, pueden mencionarse un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A).

Específicamente es preferible un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo propilo y un grupo hidroxilo y es particularmente preferido un grupo metilo.

Como el "R<sup>5n</sup>", son preferibles un átomo de hidrógeno y un grupo metilo y es particularmente preferido un átomo de hidrógeno.

La "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" puede ser cualquier sal que forme una sal no tóxica con los compuestos de las fórmulas [I], [I'] y [I-1]-[I-3] mencionadas anteriormente y puede obtenerse por una reacción con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares; un ácido orgánico tal como ácido oxálico, ácido malónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y similares; una base inorgánica tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de amonio y similares; una base orgánica tal como metilamina, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroxi)metilmetilamina, guanidina, colina, cinchonina y similares; o un aminoácido tal como lisina, arginina, alanina y similares. La presente invención también incluye el hidrato y solvato de cada compuesto.

Por el "profármaco" se entiende un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo que se puede descomponer química o metabólicamente y que, después de la administración a un cuerpo, se transforma de nuevo en el compuesto original que muestra su eficacia inherente, incluyendo un complejo y una sal, que no implica un enlace covalente.

El profármaco se utiliza, por ejemplo, para mejorar la absorción mediante la administración oral o la dirección a un sitio diana.

5 Como el sitio a modificar, se mencionan grupos funcionales muy reactivos en el compuesto de la presente invención, tales como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo tiol y similares.

10 Por ejemplo, pueden mencionarse un compuesto en el que un grupo hidroxilo está sustituido con -CO-alquilo, -CO<sub>2</sub>-alquilo, -CONH-alquilo, -CO-alquenoilo, -CO<sub>2</sub>-alquenoilo, -CONH-alquenoilo, -CO-arilo, -CO<sub>2</sub>-arilo, -CONH-arilo, -CO-heterociclo, -CO<sub>2</sub>-heterociclo, -CONH-heterociclo (donde el alquilo, alquenoilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxi, un grupo amino, un resto de aminoácido, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OSO<sub>3</sub>H y similares) o -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> y similares, un compuesto en el que un grupo amino está sustituido con -CO-alquilo, -CO<sub>2</sub>-alquilo, -CO-alquenoilo, -CO<sub>2</sub>-alquenoilo, -CO<sub>2</sub>-arilo, -CO-arilo, -CO-heterociclo, -CO<sub>2</sub>-heterociclo (donde el alquilo, alquenoilo, arilo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxi, un grupo amino, un resto de aminoácido, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -OPO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -OSO<sub>3</sub>H y similares) o -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> y similares, y similares.

20 Específicamente, como el grupo que se modifica de un grupo hidroxilo, pueden mencionarse un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo palmitoilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminometilcarbanoilo, un grupo sulfuro, un grupo alanilo, un grupo fumarilo y similares.

También pueden mencionarse la sal de sodio de un grupo 3-carboxibenzoilo o de un grupo 2-carboxietilcarbanoilo.

25 Específicamente, como el grupo que se modifica de un grupo carboxilo pueden mencionarse, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pivaloilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 1-(acetiloxi)etilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxycarboniloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo, un grupo carboximetilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo, un grupo o-tolilo, un grupo morfolinoetilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilmetilo, un grupo ftalidilo y similares.

35 Específicamente, como el grupo que se modifica de un grupo amino pueden mencionarse, un grupo terc-butilo, un grupo docosanoilo, un grupo pivaloilmetiloxi, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoilo, un grupo pentilcarbamoilo, un grupo 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbanoilo, un grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, un grupo tetrahidrofuranoilo, un grupo pirrolidilmetilo y similares.

40 El "tumor" usado en la presente memoria descriptiva incluye tumores malignos, y el "agente antitumoral" contiene un agente anticanceroso y es un compuesto que tiene una actividad antitumoral.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a un mamífero (ser humano, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, vaca, oveja, mono, etc.) y similares como un agente antitumoral y similares.

45 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como una preparación farmacéutica, generalmente se mezcla con vehículos, excipientes, diluyentes, agentes de extensión, disgregantes, estabilizantes, conservantes, tampones, emulsionantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes edulcorantes, espesantes, correctivos, adyuvantes de disolución y otros aditivos farmacéuticamente aceptables, que se conocen por ser tales como agua, aceite vegetal, alcohol (por ejemplo, etanol, alcohol bencílico etc.), polietilenglicol, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidrato (por ejemplo, lactosa, almidón etc.), estearato de magnesio, talco, lanolina, vaselina y similares, formando un comprimido, píldora, polvo, granulado, supositorio, inyección, gota oftálmica, líquido, cápsula, trocisco, aerosol, elixir, suspensión, emulsión, jarabe y similares por un método convencional, y se administra sistémica o tópicamente, y por vía oral o parenteral.

55 Aunque la dosis varía dependiendo de la edad, peso corporal, síntomas, efecto del tratamiento, método de administración y similares, generalmente es de 0,01 mg a 1 g por dosis para un adulto, y se administra de una a varias veces al día por vía oral o en una forma de dosificación de inyección tal como inyección intravenosa y similares.

60 Generalmente se requiere que un agente antitumoral mantenga su efecto durante un largo periodo de tiempo, de forma que pueda ser eficaz no sólo para la supresión temporal de la proliferación de las células cancerosas, sino también para la inhibición de la reinhibición de las células cancerosas. Esto significa que se necesita una administración prolongada y que a menudo puede ser inevitable una sola dosis elevada para mantener el efecto durante un periodo de tiempo más largo por la noche. Esta administración prolongada y de alta dosis aumenta el riesgo de producir efectos secundarios.

En vista de esto, una de las realizaciones preferidas del compuesto de pirimidina de la presente invención es un compuesto tal que permite una alta absorción por administración oral, y un compuesto tal que es capaz de mantener una concentración sanguínea del compuesto administrado durante un periodo de tiempo prolongado.

- 5 Se prefiere un compuesto capaz de mostrar inducción de la proteína p15 y/o inducción de la proteína p27 y/o inhibición de MEK en combinación.

Este compuesto es útil para el tratamiento de enfermedades producidas por una proliferación celular indeseable.

- 10 Como "enfermedades producidas por una proliferación celular indeseable " pueden mencionarse, por ejemplo, tumores, específicamente tumor cerebral (neuroglioma que tiene un componente de astroglioma y oligodendroglioma maligno y similares), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer rectal etc.), cáncer de pulmón (cáncer no microcítico de pulmón, cáncer microcítico de pulmón, cáncer escamoso primario y metastásico etc.), cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de piel, neuroblastoma, sarcoma, osteocondroma, osteoma, osteosarcoma, seminoma, tumor extragonadal, tumor de testículo, cáncer uterino (cáncer cervical, cáncer endometrial y similares), tumor de cabeza y cuello (cáncer maxilar, cáncer de laringe, cáncer faríngeo, cáncer lingual, cáncer intraoral y similares), mieloma múltiple, linfoma maligno (reticulosarcoma, linfosarcoma, enfermedad de Hodgkin, etc.), policitemia vera, leucemia (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, etc.), bocio, cáncer pélvico renal, tumor ureteral, tumor de vejiga, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de conductos biliares, corioma, melanoma maligno, tumor pediátrico (sarcoma de la familia de Ewing, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma, sarcoma vascular, cáncer de testículo embrionario, neuroblastoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, nefroblastoma etc.) y similares.

- 25 Puede mencionarse la aplicación a un tumor cerebral (neuroglioma que tiene un componente de astroglioma y oligodendroglioma maligno etc.), cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer pancreático, cáncer colorrectal (cáncer de colon, cáncer rectal etc.), cáncer de pulmón (cáncer no microcítico de pulmón, cáncer microcítico de pulmón etc.), cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de piel, neuroblastoma, sarcoma y similares. Más preferiblemente, es preferible la aplicación a cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer pulmonar y cáncer de mama, y es particularmente preferible la aplicación a cáncer de colon y cáncer de páncreas.

- Además, puede mencionarse el tratamiento del dolor crónico, específicamente el dolor neuropático, dolor cataléptico, dolor asociado con alcoholismo crónico, deficiencia de vitaminas, uremia e hipotiroidismo. Además, pueden mencionarse síntomas o enfermedades mediadas por neutrófilos, específicamente lesión de isquemia-reperusión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, fibrosis quística, fibrosis pulmonar cataléptica, sepsis, endotoxemia, enfisema pulmonar y asbestosis pulmonar. Además, puede mencionarse el rechazo de injertos. Además, pueden mencionarse la artritis, específicamente artritis reumatoide y osteoartritis. Además, puede mencionarse el asma. Además, pueden mencionarse enfermedades víricas, específicamente infección por virus del herpes (HSV-1), infección por el citomegalovirus humano (HCMV) e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además, pueden mencionarse enfermedades producidas por desnaturalización o lesión del cartílago, específicamente osteoartritis, artritis reumatoide, osteocondrosis dissecans y enfermedades que requieren condrogénesis.

- 45 Aparte de lo anterior, pueden mencionarse la aplicación a reestenosis, psoriasis, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, apoplejía y similares.

Como "enfermedad producida por una proliferación celular indeseable" se prefieren tumores y reumatismo.

- 50 Como otro "agente antitumoral" usado para la terapia con múltiples fármacos, pueden mencionarse un agente alquilante, complejo de platino, antagonista del metabolismo, antibióticos, alcaloides vegetales, interferón, inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), agente anticanceroso hormonal, vacuna de células cancerosas, preparación bacteriana, polisacáridos de extracto de hongos, agonista de citoquinas, preparación de interleuquina, fármaco de anticuerpo, inmunomodulador, inhibidor de la angiogénesis, inhibidor de la formación de tubos intracelulares, inhibidor de la proliferación celular, regulador del ciclo celular, inductor de la apoptosis, agente de terapia génica contra el cáncer y similares.

- 60 Como agente alquilante, pueden mencionarse ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, nimustina, ranimustina (MCNU), hidroclicloruro de N-óxido de mostaza nitrogenada, tiotepa, hidroclicloruro de procarbazona, carbociclovona, mitobronitol, tosilato improsulfán, fosfato sódico de estramustina, dacarbazina, temozolomida, dacarbazina (DTIC), hidroclicloruro de mustina, treosulfán, temozolomida, MS-247, (-)(S)-bromofosfamida y similares.

Como complejo de platino pueden mencionarse el cisplatino, carboplatino, nedaplatino, paraplatino, etopósido, oxaliplatino, eptaplatino, miriaplatino, lobaplatino, picoplatino, oxaliplatino, satraplatino, SLIT-cisplatino y similares.

5 Como antagonistas del metabolismo pueden mencionarse metotrexato, 6-mercaptopurina, arabinósido de citosina, enocitabina (BHAC), 5-fluorouracilo, tegafur, tegafur-uracilo (UFT), carmofur (HCFU), doxifluridina, hidroclicloruro de gemcitabina, hidroxil carbamida, hidroclicloruro de procarbazona, pemetrexed disódico, L-MDAM, ribósido de mercaptopurina, fosfato de fludarabina, tegafur-gimestat-otastat, levofolinato-fluorouracilo, folinato, levofolinato cálcico, bemcitabina, levoleucovorina cálcica, capecitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, CS-682, 3'-etinilciticidina, TAS-102, capecitabina, fulvestrant, idoxuridina, hidroxiurea, pemetrexed disódico, 3-AP, benspm, lometrexol, troxacitabina, ABT-510, AP-2/09, AR-726, AVI-4126, belimumab, CA4P, vacuna para el cáncer colorrectal, COU-1, degarelix, DJ-927, DPC-974, EKB-569, hidroclicloruro de enzastaurina, citrato de fentanilo, fulvestrant, maltolato gálico, HuMax-EGFR, IDD-1, LE-AON, MDX-070, MT-201, NK-911, NV-07, Oncomyc-NG, pertuzumab, PX-103.1, vacuna para el cáncer renal, SN-4071, TL-139, dihidroclicloruro de topixantrona, ZYC-101a y similares.

15 Como antibióticos, pueden mencionarse actinomicina D, daunomicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, aclacinomicina A, mitomicina C, bleomicina, hidroclicloruro de pirarubicina, hidroclicloruro de idarubicina, hidroclicloruro de aclarrubicina, hidroclicloruro de amrubicina, sulfato de peplomycin, neocarzinostatina, zinostatina estimalámero, valrubicina, doxorubicina liposomal, NK911, BMS-247550 (derivado de epotilon), KRN5500, KW-2170, anamicina, becatecarina, PK1, hidroclicloruro de sabarubicina, CVS-10290 y similares.

20 Como alcaloides vegetales, pueden mencionarse vincristina, vinblastina, vindesina, etopósido, docetaxel, paclitaxel, hidroclicloruro de irinotecan, tartrato de vinorelbina, hidroclicloruro de mitoxantrona, noscapina, vinflunina, docetaxel, E-7010, paclitaxel poliglutamado, soblidotin, Bay59-8862, E-7389, DJ-927, HTI-286, AC-7700, T-3782, ABI-007, batabulin sódico, DHA-paclitaxel, desoxiepotilon B, ixabepilona, MBT-0206, ortataxel, SB-715992, AI-850, synthadotin, ixabepilona, rubitecan, hidroclicloruro de nogitecan, hidroclicloruro de topotecan, sobuzoxano, sal disódica de fosfato de etopósido, hidroclicloruro de dexrazoxano, rubitecan IST-622, mesilato exatecan, TOP-53, edotecarina, karenitecan, AG-7352, TAS-103, T-0128, NK-314, CKD-602, BNP-1350, lurtotecan, pegamotecan, rubitecan, LE-SN38, CPT-11 y similares.

25 Como interferón, pueden mencionarse el interferón  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ -2a, interferón  $\alpha$ -2b, interferón  $\beta$  e interferón  $\gamma$ , interferón  $\gamma$ -1a, interferón  $\gamma$ -1b, interferón  $\gamma$ -n1 y similares.

30 Como inhibidor de la ciclooxigenasa-2, pueden mencionarse rofecoxib, celecoxib, lumiracoxib, tiracoxib (tilmacozib), CS-502, CS-706, valdecoxib, parecoxib, R-109339, deguelin, ácido ajulémico, p-54, E-6087, LM-4108, R-109339, CBX-AC, CBX-PR, CBX-BU, L-748706, DMNQ-S64, ON-09250, ON-09300 y similares.

35 Como agente anticanceroso hormonal, pueden mencionarse acetato de leuprorelina, acetato de goserelina, aminoglutetimida, triptorelina, goserelina, formestano, monohidroclicloruro de fabrozol, letrozol, exemestano, deslorelina, acetato de buserelina, acetato de cetrorelix, acetato de histrelina, abarelix, atrigel-leuprolida, fosfato sódico de estramustina, acetato de clormadinona, fosfetrol, flutamida, bicartamida, acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno, mepitiostano, epitioestanol, acetato de medroxiprogesterona, flvestrant, ormeloxifeno, hidroclicloruro de raloxifeno, fosfato de miproxifeno, TAS-108, FMPA, fadrozol, anastrozol, exemestano, letrozol, formestano, bosentan, atrasentan, dutasterida, ESI, KT5555, KAT-682 y similares.

40 Como vacuna de células cancerosas, pueden mencionarse una vacuna para el cáncer, linfocitos activados, HSV con deficiencia en UL56, vacuna para el tratamiento del cáncer colorrectal, vacuna peptídica contra el cáncer y similares.

45 Como preparación bacteriana, pueden mencionarse BCG, preparación de estreptococos contra tumores malignos, LC9018, un extracto en agua caliente con bacilo tuberculoso y similares.

50 Como polisacáridos de extracto de hongos, pueden mencionarse lentinan, polisacáridos de *Coriolus versicolor* (krestina), sizofiran, CM6271 y similares.

Como agonista de citoquina, pueden mencionarse ubenimex y similares.

55 Como preparación de interleuquina, pueden mencionarse interleuquina-2, teceleuquina, interleuquina-12 y similares.

60 Como agente farmacéutico de anticuerpos pueden mencionarse un inmunomodulador, trastuzumab, rituximab, gemtuzumab ozogamicina, ibiritumomab tiuxetan, cetuximab, bevacizumab, capromab pendetide, capromab pendetide indio, pemetrexed disódico, itrio 90 ibiritumab tiuxetan, votumumab, anticuerpo del receptor de IL-6 humanizado, anticuerpo monoclonal humano anti-TA226, anticuerpo F(ab') humano GAH, EMD72000, partuzumab, alemtuzumab, anticuerpo FLt-1 del receptor de VEGF, KW-2871, anticuerpo anti-GM2 humanizado, anticuerpo anti-GD2 humanizado, KM2760, anticuerpo monoclonal del receptor-2 TRAIL, anticuerpo anti-receptor TRAIL DR5, TRAIL-R1mAb, anticuerpo anti-HMI.24 humanizado, anticuerpo FasL humanizado, anticuerpo monoclonal anti-CD26 humanizado,  $\alpha$ -galactosilceramida, agente de unión a transferrina modificado con toxina diftérica, anticuerpo monoclonal CD47, anticuerpo monoclonal anti-melanoma humano, HoAKs-1 (anticuerpo monoclonal anti-cáncer de pulmón) y similares.

65

Como inhibidor de la angiogénesis, pueden mencionarse gefitinib (Iressa), talidomida, cetuximab, semaxanib, TSU-68, KRN633, KRN951, marimastat, S-3304, hidrocloreuro de erlotinib, ZD6474, GW572016, S-3304, E7820, SU6668, E7080, NK4, TAS-101, lapatinib, priomastat, RPI-4610, talidomida, WX-UK1, 2-metoxiestradiol, SG-292, FYK-1388 y similares.

5 Como inhibidor de la formación de tubos intracelulares, pueden mencionarse TAC-01, E-7820 y similares.

Como inhibidor de la proliferación celular, pueden mencionarse mesilato de imatinib, trastuzumab, rituximab, gemtuzumab, AHM, mubritinib/TAK-165, KW-2871, KM8969, CP-724714 y similares.

10 Como regulador del ciclo celular pueden mencionarse, Boltezomib (inhibidor de la activación de NF- $\kappa$ ), inhibidor de histona desacetilasa HDAC (FK-228, SAHA, CI-994, LAQ-824, piroxamida, AN-9, PBA, MS-275 y similares), E-7070, flavopiritol, UCN-01, CGP41251, CCI-779, KT5555, HMN-214, Y-27632, vatalanib/PTK-787A, MGCD0130, temsirolimus, (R)-roscovitina, indisulam y similares.

15 Como inductor de la apoptosis, pueden mencionarse bortezomib, arglabin, R-115777, KW-2401, BMS-214662, tipifarnib, lonafarnib, arglabin, bexaroteno, exisulind, glufosfamida, irofulven, MX-126374, MX-2167, GRN163, GM95, MST-312, (-)-EGCG (Teavigo) y similares.

20 Como agente de terapia génica para el cáncer, pueden mencionarse A-007, Ad/Q5-H-sDd, apazicuona, AVE-8062, MS-214662, combretastatina A-4, didox, dolastatina-10, vacuna de gangliósido, GivaRex, ILX-23-7553, interleuquinas, itriglumida, KW-2401, MCC-465, miriplatino, vacuna MUC-1, OSI-7904L, factor plaquetario 4, SR-271425, ZK-230211 y similares.

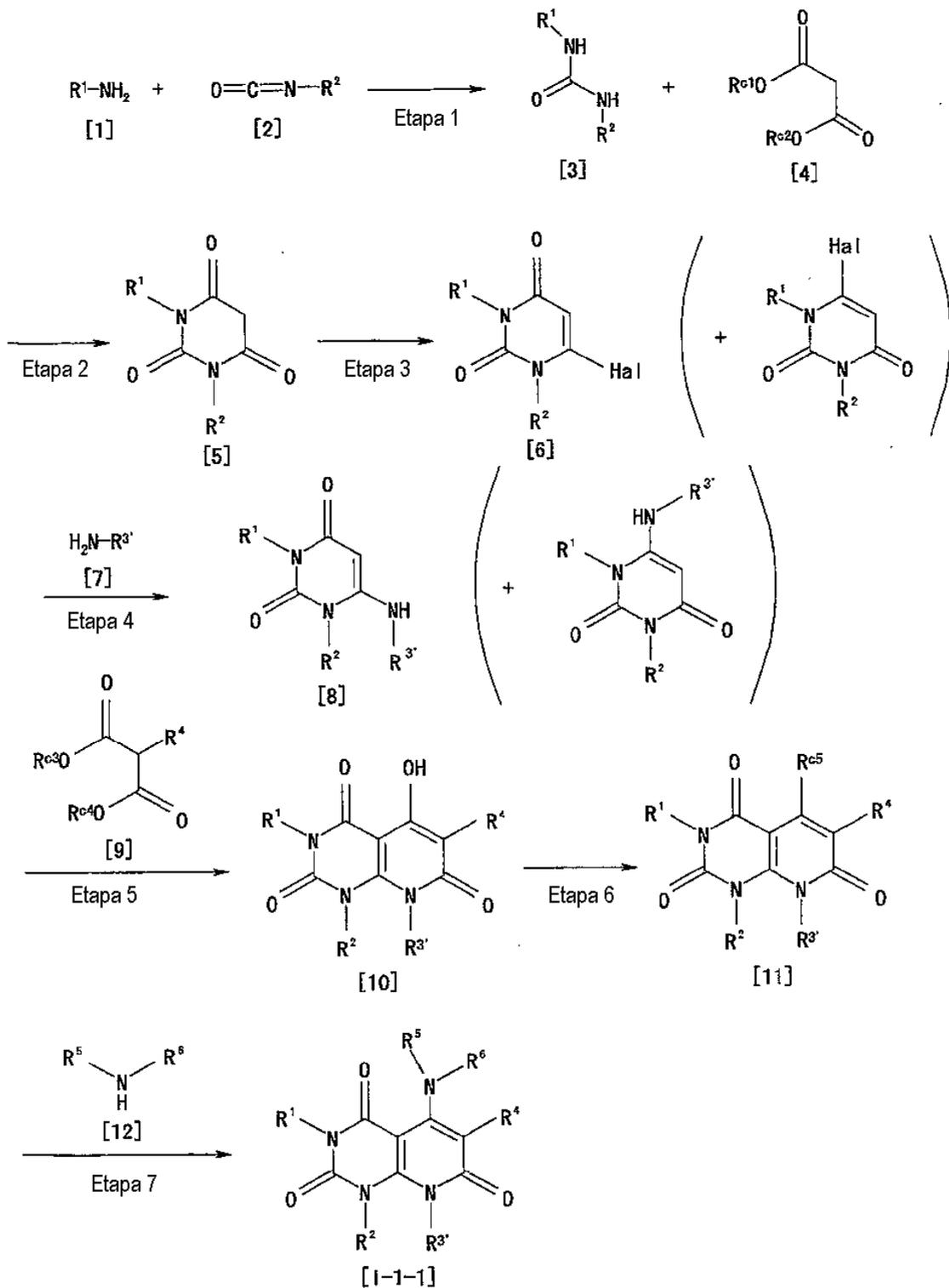
25 Como otros agentes antitumorales, pueden mencionarse agentes anticancerosos, L-asparaginasa, tretinoína, levoleucovorina cálcica, celmoleukina, 1111n-pentetreotide, hidrato sódico de ibandronato, hidrocloreuro de ácido aminolevulínico, ukraina, factor de células madre, denileucina difitox, menatetrenona, metoxsalen, glucuronato de trimetrexato, IOR-R3, everolimus, citoqueratina 19, doxercalciferol, alitretinoína, bexaroteno, verteporfin, sulfato de morfina de liberación sostenida, Bacillus Calmette Guerin, acetato de megestrol, menadiona, floxuridina, tiotropina alfa, hexafofosfato de inositol, augmerosen, Tio TEPA, gonadotropina coriónica, dihidrocloreuro de histamina, licopeno, talaporfina sódica, tasonermina, trióxido de arsénico, hidrocloreuro de levamisol, ácido fólico, tenipósido, mebendazol, hidrocloreuro de morfina, éster Me de ALA, anetol ditioleiton, propionato de testosterona, hidrocloreuro de cinacalcet, anetol ditioleiton, testosterona, mitotano, tiosulfato sódico, zevalin, bexxar, calcitonina de salmón, novobiocina, aminoglutetimida, hidrocloreuro de efornitina, lonidamina, amoxnox, pirarubicina, vesnarinona, pamidronato sódico, clodronato disódico, ácido zoledrónico monohidrato, hidrocloreuro de ambamustina, ubestatina, hidrato de amifostina, hidrocloreuro de desoxispergualina, pentostatina, bisantreno, peplomicina, iobenguano, amsacrina, trilostano, hidrocloreuro de tramadol, acetato de eliptinio, ladakamicina, bromebrato sódico, dihidrocloreuro de nitracrin hidrato, altretamina, OROS-oxiodona, citrato de fentanilo, aspirina, sulfato de morfina -AERx, carmustina, hidrocloreuro de metoclopramida, hidrocloreuro de loperamida, nilutamida, polisacárido K, ranimustina, atvogen, pipobroman, imiquimod (inductores de interferón), cladribina, tibolona, suramin sódico, leflunomida, fentanilo, acetato de octreótido, inositol, ursodiol, feverfew, lentinan, tetranabinex, (agonistas de receptores de cannabinoides), pegaspargasa, triclosan, antígeno de carbohidrato 19-9, acetato de angioeptina, fotemustina, nitrato de galio, trabectedina, raltitrexed, zinostatina estilmalámico, hexadecilfosfolina, tazaroteno, finasterida, clofarabina, temoporfina, SY-801, angiotensina humana II, efaproxiral sódico, amonafida (fármaco de intercalación en el ADN), SP-1053C (fármaco de intercalación en el ADN), antineoplaston AS2-1, fenretinida (retinoides), trabectedina, mamastatina, DOS-47, ECO-04601, timectacina, rhIGFBP-3, carboxiamidotriazol, CoFactor, davanat-1, tariquidar, ONT-093, ácido minobroníco, ácido minodroníco, fumarato de dofequidar (inhibidores de MDR-1), tariquidar (inhibidores de MDR-1), Davanat-1, ranpirnasa, atrasentan, meclinetant, tacedinlina, troxacitabina, DN-101, EB-1627, ACO-04601, MX-116407, STA-4783, Davanat-1, moverastin, hidrocloreuro de mitoxantrona, hidrocloreuro de procarbazona, acetato de octreótido, porfímero sódico, pentostatina, cladribina, sobuzoxano, tretinoína, aceglatona, mitotano, porfímero sódico, acetato de eliptinio, AZD6126, tirapazamina, Bay43-9006, tipifarnib/R115777, midostaurina, BMS-214662, EKB-569, E7107, CBP501, HMN-214, FK-866, WF-536, SU-11248, MKT-077, fenoxodiol, NSC-330507, G-CSF, Edrecolomab (anticuerpos monoclonales), satumomab, sargramostina (GM-CSF), tamibaroteno (derivado de retinoide), trióxido de arsénico, dutasterida, menatetrenona, ZD4054, NIK-333, NS-9, ABT-510, S-2678, metioninasa, TAS-105, metastatin, TOP-008, NCO-700, BCA y similares.

60 Como "otros agentes antitumorales" usados para la terapia con múltiples fármacos con el compuesto de la presente invención, se prefieren complejos de platino, agentes alquilantes y antagonistas del metabolismo. Es posible usar 2, 3 ó más agentes farmacéuticos en combinación, siendo una realización preferida una combinación de agentes farmacéuticos que tienen diferentes mecanismos de acción. Además, se prefiere la selección de agentes farmacéuticos que no tengan efectos secundarios solapantes.

65 Para un uso combinado del compuesto de la presente invención con "otros agentes antitumorales", estos dos o más tipos de compuestos pueden estar contenidos en la misma composición. Además, puede administrarse de forma simultánea o secuencial una composición que contiene el compuesto de la presente invención y una composición que contiene "otros agentes antitumorales".

- 5 Cuando se administran simultáneamente dos agentes, "simultáneo" incluye la administración de 2 agentes donde primero se realiza la administración de un agente y después la administración del otro agente varios minutos después de la primera administración. Por "secuencial" se entiende un intervalo de un tiempo dado. Por ejemplo, queda incluida la administración del otro agente de varios minutos a varias docenas de minutos después de la administración del primer agente, y la administración del otro agente de varias horas a varios días después de la administración del primer agente, sin que el intervalo de tiempo esté limitado. Por ejemplo un agente puede administrarse una vez al día y el otro agente puede administrarse dos o tres veces al día, o un agente puede administrarse una vez por semana y el otro agente puede administrarse una vez al día y similares.
- 10 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como agente antitumoral, y cuando el compuesto de la presente invención se usa en combinación con "otros agentes antitumorales", pueden añadirse además radioterapia, terapia de activación de linfocitos y similares.
- 15 A continuación se muestran algunos ejemplos de los métodos de producción del compuesto usado para la realización de la presente invención. Sin embargo, los métodos de producción del compuesto de la presente invención no se limitan a estos ejemplos.
- 20 Incluso en ausencia de la descripción en los métodos de producción, puede conseguirse una producción eficaz por diseños tales como introducción, cuando sea necesario, de un grupo protector en un grupo funcional seguido de desprotección en una etapa posterior; sometimiento de un grupo funcional a cada etapa como un precursor y conversión del grupo en un grupo funcional deseado en una etapa adecuada; cambio del orden de los métodos y etapas de producción respectivos; y similares.
- 25 El tratamiento desarrollado en cada etapa puede aplicarse por un método típico, donde el aislamiento y la purificación se realizan, cuando es necesario, por selección o combinación de métodos convencionales, tales como cristalización, recristalización, destilación, reparto, cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa y similares.
- 30 El tratamiento en cada etapa puede aplicarse por un método típico, donde el aislamiento y purificación se realizan cuando es necesario por selección o combinación de métodos convencionales, tales como cristalización, recristalización, destilación, partición, cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa y similares.

Método de Producción 1



donde Hal es un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y similares,  $R^{C1}$ ,  $R^{C2}$ ,  $R^{C3}$  y  $R^{C4}$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo de hidrógeno o el "grupo alquilo  $C_{1-6}$ " mencionado anteriormente,  $R^{3'}$  es  $R^3$  distinto de un átomo de hidrógeno,  $R^{C5}$  es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, p-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi y similares, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [3] puede obtenerse por reacción del compuesto [1] con el compuesto [2] en un disolvente, preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno desde una temperatura de refrigeración hasta la temperatura ambiente.

Como el disolvente, pueden mencionarse disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano (THF) y similares; disolventes hidrocarbonados tales como benceno, tolueno, xileno, hexano y similares; y similares.

5

Etapa 2

El compuesto [5] puede obtenerse por reacción del compuesto [3] con el compuesto [4] en un disolvente, preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno con calentamiento.

10

Como el disolvente, pueden mencionarse anhídrido acético, cloruro de acetilo, oxiclورو de fósforo y similares.

Etapa 3

En esta etapa, Hal es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de cloro. El compuesto [6] puede obtenerse por reacción del compuesto [5] con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida y similares, en un disolvente tal como ácido trifluorometanosulfónico, ácido acético, ácido sulfúrico concentrado, N,N-dimetilformamida (DMF), agua y similares, desde la temperatura ambiente a con calentamiento.

15

20

Etapa 4

El compuesto [8] puede obtenerse por reacción del compuesto [6] con el compuesto [7] en un disolvente con calentamiento.

25

Como el disolvente, pueden mencionarse disolventes alcohólicos tales como metanol acuoso o no acuoso, etanol y similares; disolventes de éter tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano(THF) y similares, y similares.

Etapa 5

30

El compuesto [10] puede obtenerse por reacción del compuesto [8] con el compuesto [9] en un disolvente con calentamiento.

35

Como el disolvente, pueden mencionarse disolventes de éter tales como éter difenílico y similares; anhídrido acético, cloruro de acetilo y similares.

Etapa 6

El compuesto [11] puede obtenerse introduciendo un grupo saliente en el compuesto [10] por un método convencional.

40

Por ejemplo, el compuesto [11] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [10] con cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico y similares, en presencia de una base tal como hidrocloreuro de trimetilamina, trietilamina, piridina y similares cuando sea necesario en un disolvente.

45

Como el disolvente pueden mencionarse acetonitrilo; disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y similares; disolventes halogenados tales como diclorometano y similares, y similares.

Etapa 7

50

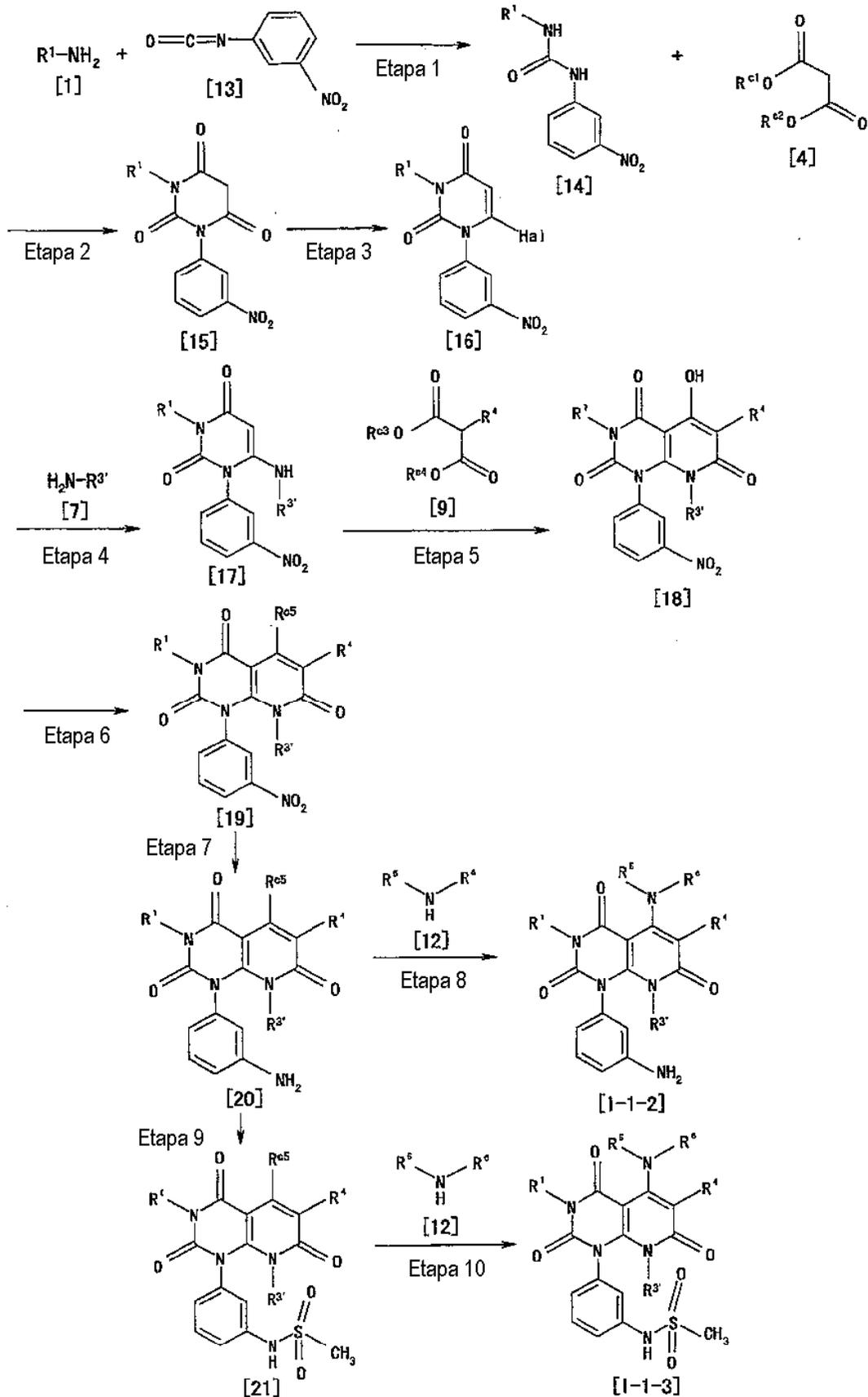
El compuesto [I-1-1] puede obtenerse por reacción del compuesto [11] con el compuesto [12] con calentamiento y, cuando sea necesario, en un disolvente.

55

Como el disolvente, pueden mencionarse N,N-dimetilacetamida, cloroformo y similares.

Para mejorar la eficacia de la reacción, puede añadirse 2,6-lutidina.

Método de Producción 1-1



donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [14] puede obtenerse por reacción del compuesto [1] con el compuesto [13] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 1.

5

Etapa 2

El compuesto [15] puede obtenerse por reacción del compuesto [14] con el compuesto [4] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 2.

10

Etapa 3

El compuesto [16] puede obtenerse por reacción del compuesto [15] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 3.

15

Etapa 4

El compuesto [17] puede obtenerse por reacción del compuesto [16] con el compuesto [7] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 4.

20

Etapa 5

El compuesto [18] puede obtenerse por reacción del compuesto [17] con el compuesto [9] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 5.

25

Etapa 6

El compuesto [19] puede obtenerse por reacción del compuesto [18] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 6.

30

Etapa 7

El compuesto [20] puede obtenerse por reducción del compuesto [19] por un método convencional tal como por reducción con cinc o hierro en condiciones neutras o básicas; hierro y ácido; estaño o cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico concentrado; sulfuro de álcali; hidrosulfito alcalino y similares, o hidrogenación en una atmósfera de hidrógeno y similares.

35

Por ejemplo, el compuesto [20] puede obtenerse por adición de ácido acético y polvo de cinc al compuesto [19] con refrigeración para permitir que reaccione a temperatura ambiente. Como alternativa, el compuesto [20] puede obtenerse por adición de paladio-carbono a una solución del compuesto [19] en una mezcla de disolventes de THF y metanol en una atmósfera de hidrógeno para permitir que reaccione a la temperatura ambiente.

40

Etapa 8

El compuesto [I-1-2] puede obtenerse por reacción del compuesto [20] con el compuesto [12] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

45

Etapa 9

El compuesto [21] puede obtenerse por reacción del compuesto [20] con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente en presencia de una base tal como trietilamina, piridina y similares con refrigeración.

50

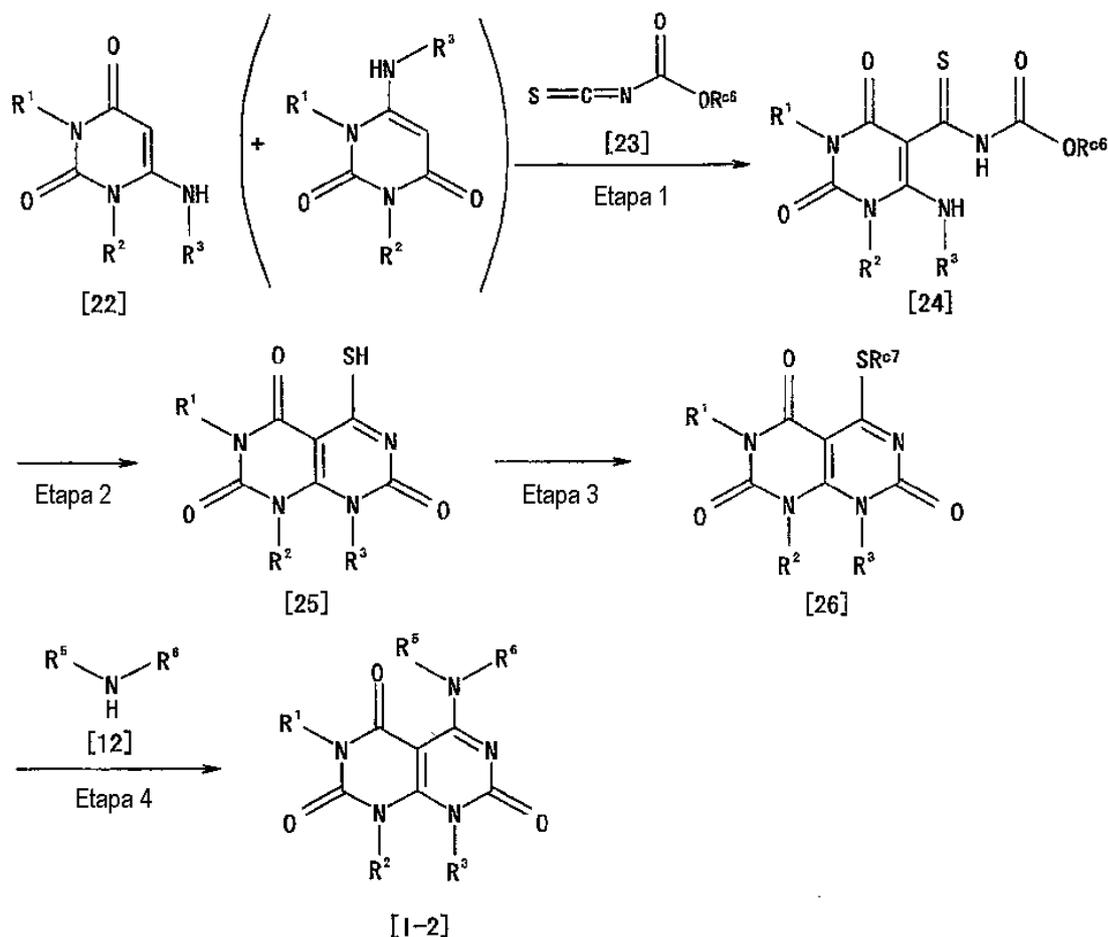
Como el disolvente, pueden mencionarse acetonitrilo; disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y similares; disolventes halogenados tales como diclorometano y similares, y similares.

55

Etapa 10

El compuesto [I-1-3] puede obtenerse por reacción del compuesto [21] con el compuesto [12] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

## Método de Producción 2



5 donde R<sup>c6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo SR<sup>c7</sup> (R<sup>c7</sup> es un alquilo inferior tal como metilo, etilo y similares, o bencilo) es un grupo saliente, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

Etapa 1

10 El compuesto [24] puede obtenerse por reacción del compuesto [22] obtenido de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 1 a Etapa 4 con el compuesto [23].

Etapa 2

15 El compuesto [25] puede obtenerse por ciclación del compuesto [24] por un método convencional. Por ejemplo, el compuesto [25] puede obtenerse por agitación del compuesto [24] en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida y similares en presencia de trietilamina a temperatura ambiente.

Etapa 3

20 El compuesto [26] puede obtenerse por reacción del compuesto [25] con un haluro de alquilo inferior o un haluro de bencilo en presencia de una base.

25 Como la base, pueden mencionarse carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico y similares, siendo preferible el carbonato potásico.

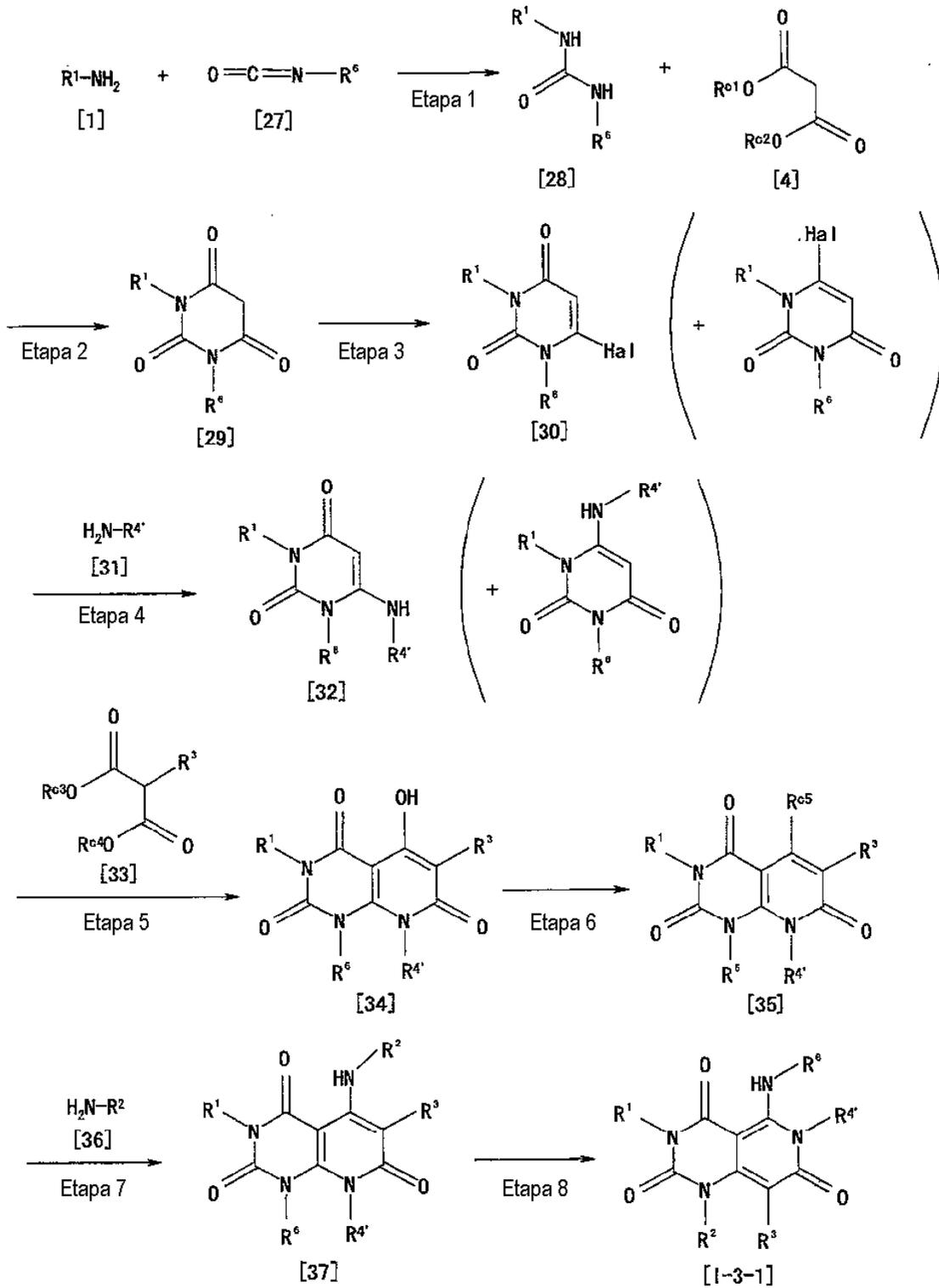
Como el haluro de alquilo inferior, pueden mencionarse yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de bencilo y similares, siendo preferible el yoduro de metilo.

Etapa 4

El compuesto [I-2] puede obtenerse por reacción del compuesto [26] con el compuesto [12] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

5

Método de Producción 3



10 donde  $R^{4'}$  es  $R^4$  distinto de un átomo de hidrógeno, y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

Etapa 1

El compuesto [28] puede obtenerse por reacción del compuesto [1] con el compuesto [27] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 1.

5

Etapa 2

El compuesto [29] puede obtenerse por reacción del compuesto [28] con el compuesto [4] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 2.

10

Etapa 3

El compuesto [30] puede obtenerse por reacción del compuesto [29] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 3.

15

Etapa 4

El compuesto [32] puede obtenerse por reacción del compuesto [30] con el compuesto [31] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 4.

20

Etapa 5

El compuesto [34] puede obtenerse por reacción del compuesto [32] con el compuesto [33] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 5.

25

Etapa 6

El compuesto [35] puede obtenerse por reacción del compuesto [34] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 6.

30

Etapa 7

El compuesto [37] puede obtenerse por reacción del compuesto [35] con el compuesto [36] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

35

Etapa 8

El compuesto [I-3-1] puede obtenerse por agitación del compuesto [37] en un disolvente, en presencia de una base a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

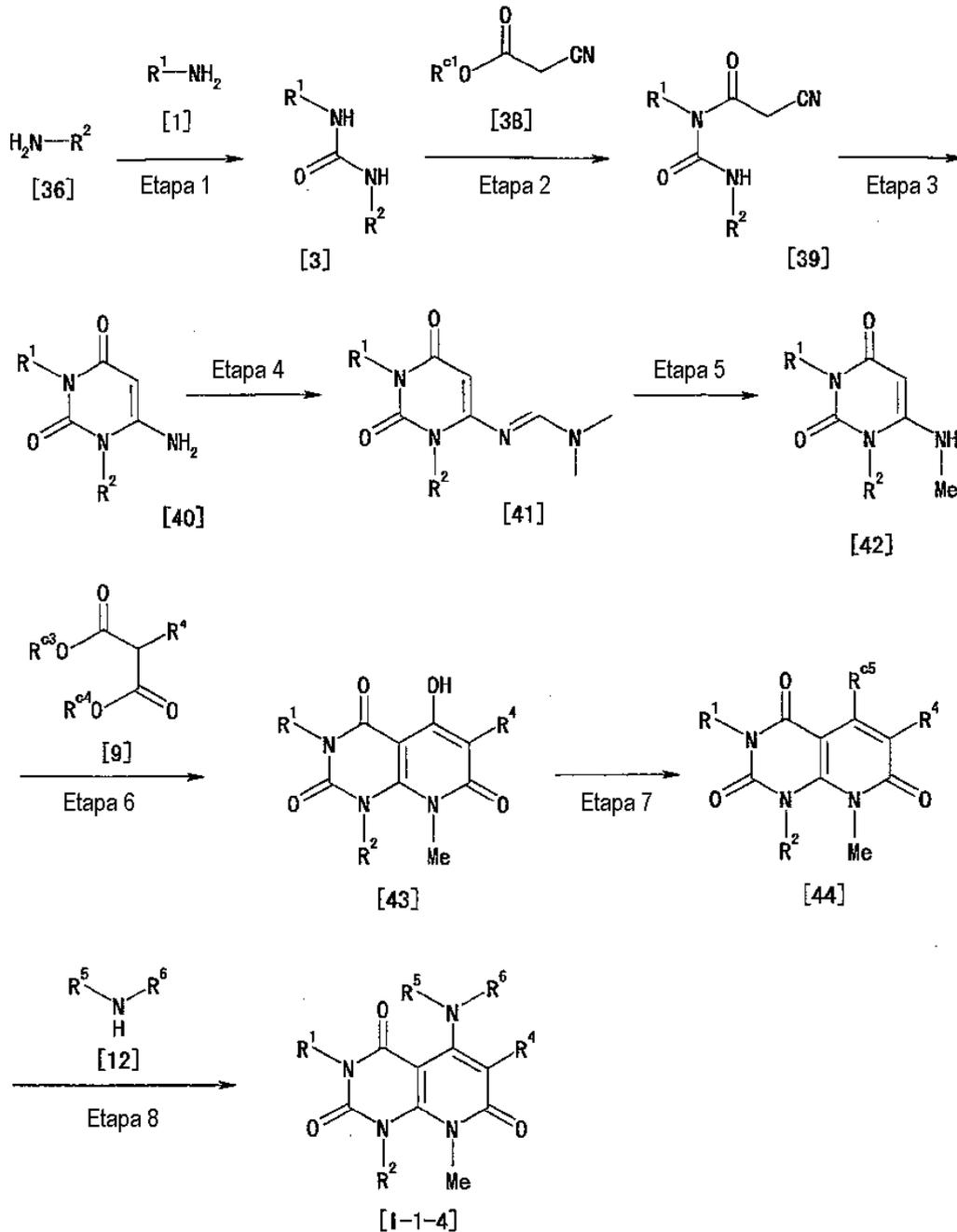
40

Como la base, pueden mencionarse carbonato potásico, carbonato sódico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, metóxido sódico y similares, siendo preferible el carbonato potásico y el metóxido sódico.

45

Como el disolvente, pueden mencionarse disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y similares; mezclas de disolventes de estos disolventes y disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares, disolventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano y similares o disolventes de éter tales como tetrahidrofurano (THF) y similares, y similares.

Método de Producción 4-1



5 donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Etapa 1

10 El compuesto [3] puede obtenerse por reacción del compuesto [36] con carbonildiimidazol en un disolvente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina y similares en una atmósfera de nitrógeno o una atmósfera de argón a una temperatura entre refrigeración y la temperatura ambiente, y después por reacción con el compuesto [1].

15 Como el disolvente, pueden mencionarse N,N-dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares.

Etapa 2

El compuesto [39] puede obtenerse por acilación del compuesto [3] con el compuesto [38] preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno por un método convencional.

5 Por ejemplo, cuando  $R^{c1}$  es hidrógeno, el compuesto [38] puede condensarse con el compuesto [3] usando anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de pivaloilo, cloruro de metanosulfonilo y similares, particularmente cloruro de metanosulfonilo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similares.

10 Etapa 3

El compuesto [40] puede obtenerse por reacción del compuesto [39] en un disolvente en presencia de una base a una temperatura de la temperatura ambiente a temperatura de calentamiento.

15 Como el disolvente, pueden mencionarse agua, etanol-agua, tetrahidrofurano-agua y similares, siendo preferible el agua.

20 Como la base, pueden mencionarse carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico y similares, siendo preferible el hidróxido sódico.

Etapa 4

El compuesto [41] puede obtenerse por reacción del compuesto [40] con N,N-dimetilformamida dimetilacetal en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno.

25 Etapa 5

El compuesto [42] puede obtenerse por reducción del compuesto [41] por un método convencional.

30 Por ejemplo, el compuesto [42] puede obtenerse por tratamiento con un agente reductor tal como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y similares en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol y similares o una mezcla de dichos disolventes, en una atmósfera de nitrógeno.

Etapa 6

35 El compuesto [43] puede obtenerse por reacción del compuesto [42] con el compuesto [9] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 5.

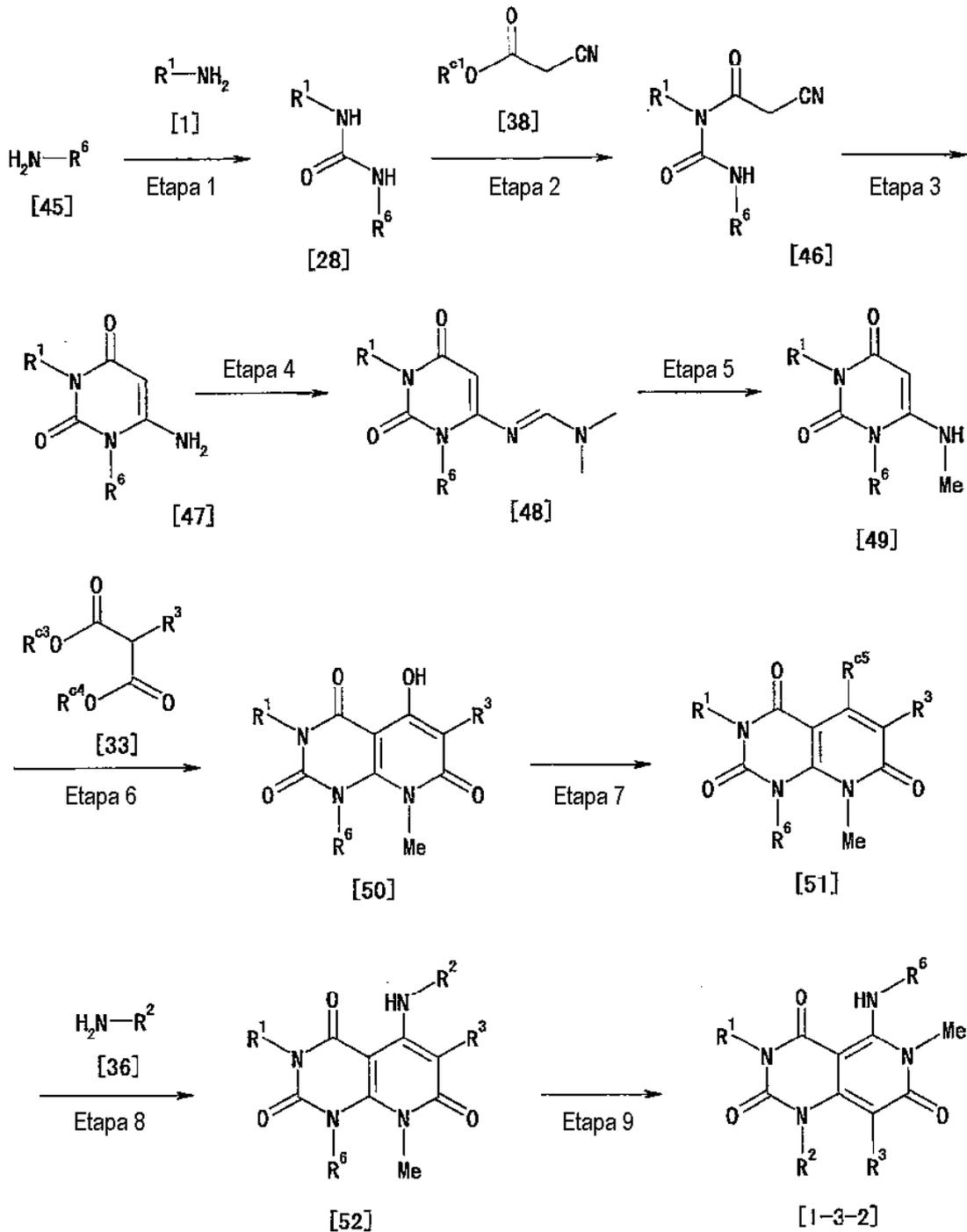
Etapa 7

40 El compuesto [44] puede obtenerse por reacción del compuesto [43] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 6.

Etapa 8

45 El compuesto [I-1-4] puede obtenerse por reacción del compuesto [44] con el compuesto [12] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

Método de Producción 4-2



5 donde cada símbolo es como se ha definido anteriormente.

Etapa 1

10 El compuesto [28] puede obtenerse por reacción del compuesto [45] con el compuesto [1] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 1.

Etapa 2

15 El compuesto [46] puede obtenerse por reacción del compuesto [28] con el compuesto [38] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 2.

Etapa 3

El compuesto [47] puede obtenerse por reacción del compuesto [46] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 3.

5

Etapa 4

El compuesto [48] puede obtenerse por reacción del compuesto [47] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 4.

10

Etapa 5

El compuesto [49] puede obtenerse por reacción del compuesto [48] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 5.

15

Etapa 6

El compuesto [50] puede obtenerse por reacción del compuesto [49] con el compuesto [33] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 5.

20

Etapa 7

El compuesto [51] puede obtenerse por reacción del compuesto [50] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 6.

25

Etapa 8

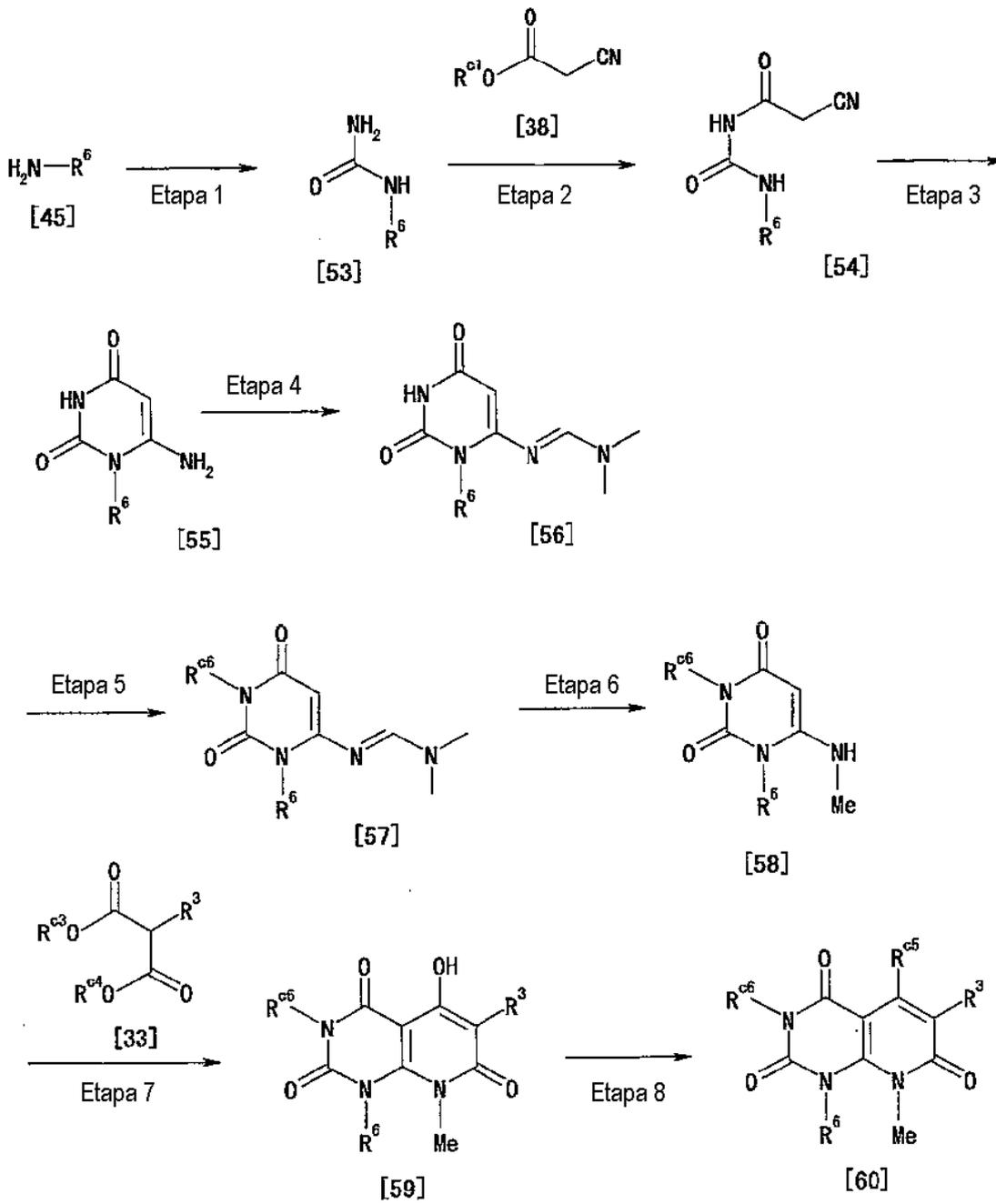
El compuesto [52] puede obtenerse por reacción del compuesto [51] con el compuesto [36] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

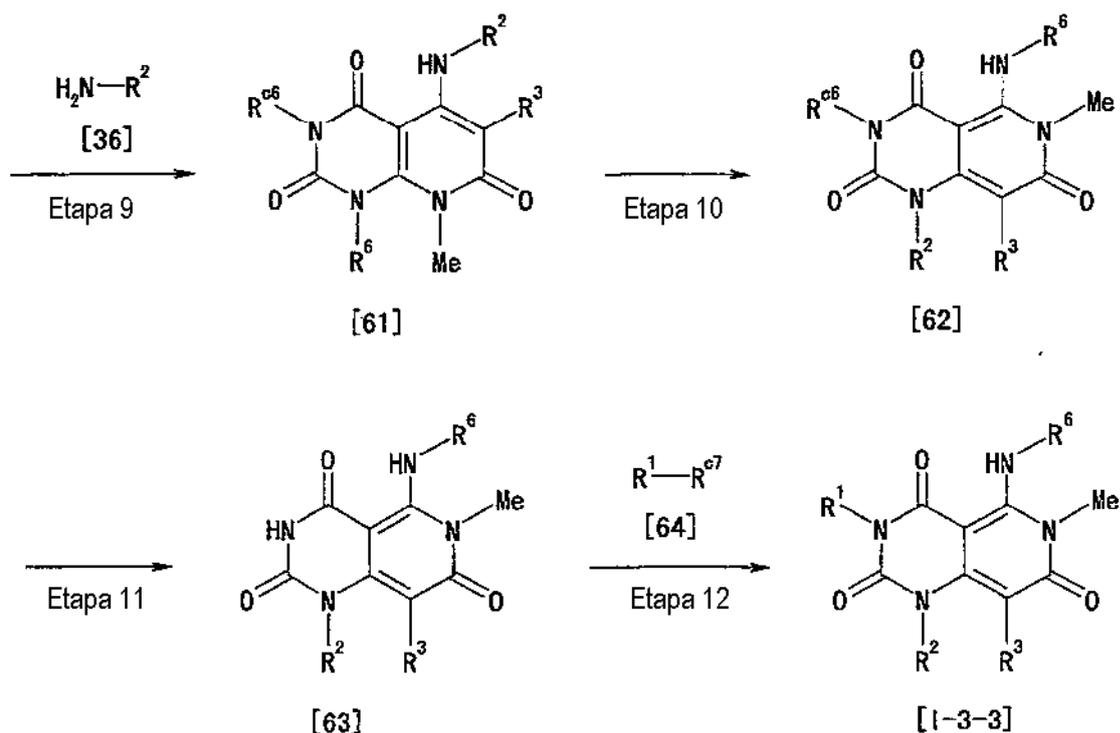
30

Etapa 9

El compuesto [I-3-2] puede obtenerse por reacción del compuesto [52] de la misma forma que en el Método de Producción 3, Etapa 8.

Método de Producción 4-3





donde R es un átomo de halógeno tal como un átomo de bromo, un átomo de cloro y similares o un grupo hidroxilo y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 Etapa 1
- 10 El compuesto [53] puede obtenerse por reacción del compuesto [45] con carbonildiimidazol en un disolvente en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina y similares en una atmósfera de nitrógeno o argón a una temperatura de refrigeración a la temperatura ambiente, y después reacción con amoniaco.
- 15 Como el disolvente, pueden mencionarse N,N-dimetilformamida, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares.
- 20 Etapa 2
- 25 El compuesto [54] puede obtenerse por reacción del compuesto [53] con el compuesto [38] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 2.
- 30 Etapa 3
- 35 El compuesto [55] puede obtenerse por reacción del compuesto [54] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 3.
- 40 Etapa 4
- 45 El compuesto [56] puede obtenerse por reacción del compuesto [55] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 4.
- 50 Etapa 5
- 55 El compuesto [57] puede obtenerse introduciendo un grupo protector en el compuesto [56] por un método convencional.
- 60 Etapa 6
- 65 El compuesto [58] puede obtenerse por reacción del compuesto [57] de la misma forma que en el Método de Producción 4-1, Etapa 5.

Etapa 7

El compuesto [59] puede obtenerse por reacción del compuesto [58] con el compuesto [33] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 5.

Etapa 8

El compuesto [60] puede obtenerse por reacción del compuesto [59] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 6.

Etapa 9

El compuesto [61] puede obtenerse por reacción del compuesto [60] con el compuesto [36] de la misma forma que en el Método de Producción 1, Etapa 7.

Etapa 10

El compuesto [62] puede obtenerse por reacción del compuesto [61] de la misma forma que en el Método de Producción 3, Etapa 8.

Etapa 11

El compuesto [63] puede obtenerse por desprotección del compuesto [62] por un método convencional.

Etapa 12

El compuesto [1-3-3] puede obtenerse por reacción del compuesto [63] con el compuesto [64] por un método convencional.

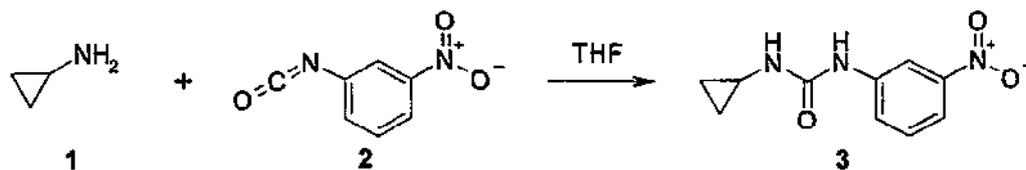
Por ejemplo, cuando R<sup>c7</sup> es un grupo hidroxilo, el compuesto [63] se hace reaccionar con un agente de condensación tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo y similares y trifenilfosfina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares en una atmósfera de nitrógeno o en una atmósfera de argón de acuerdo con la reacción de Mitsunobu.

**Ejemplos**

**Ejemplo 1-1**

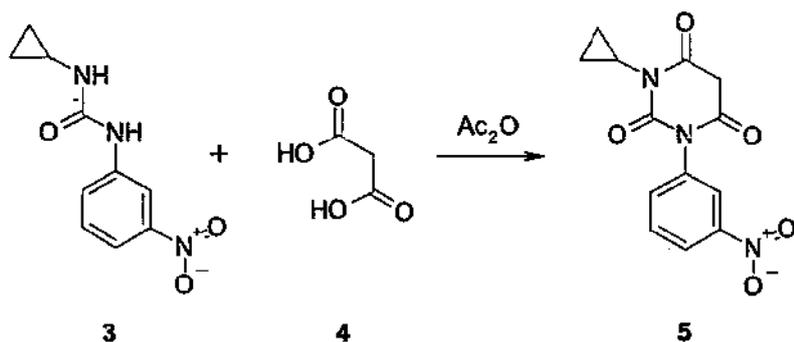
Síntesis de N-{3-[5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-ciclopropil-8-metil-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahydro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida

**Etapa 1** Síntesis de 1-ciclopropil-3-(nitrofenil)urea



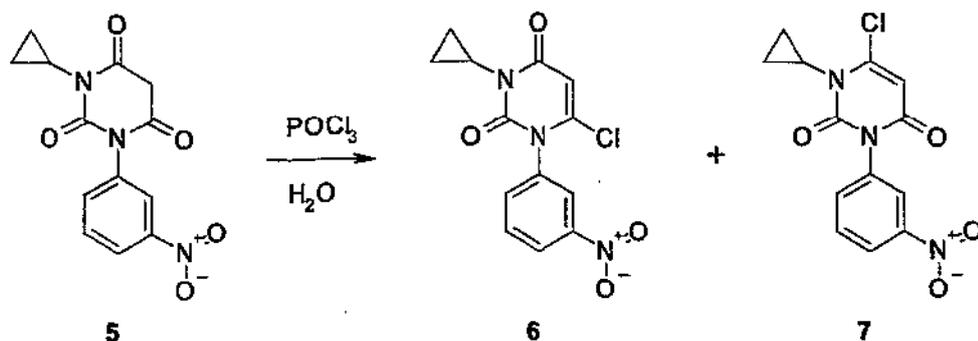
A una solución de ciclopropilamina **1** (9 g) en tetrahidrofurano (250 ml) se le añadió 3-nitrofenilisocianato **2** (25 g) en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido precipitado de la mezcla de reacción se filtró por succión, se lavó con acetato de etilo, y se secó para dar 1-ciclopropil-3-(nitrofenil)urea **3** (33 g, 99%) en forma de un sólido amarillo.

**Etapa 2** Síntesis de 1-ciclopropil-3-(3-nitrofenil)pirimidina-2,4,6-triona



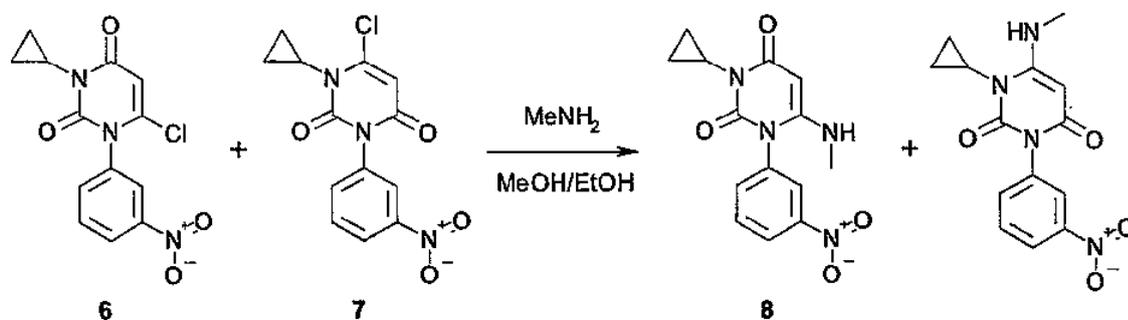
A la 1-ciclopropil-3-(3-nitrofenil)urea **3** (33 g) obtenida en la Etapa 1 se le añadieron anhídrido acético (99 ml) y ácido malónico **4** (17 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió cloroformo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El material insoluble en cloroformo se filtró por succión y se secó para dar la 1-ciclopropil-3-(3-nitrofenil)pirimidina-2,4,6-triona **5** (28 g, 65%) en forma de un sólido pardo.

#### **Etapa 3** Síntesis de 6-cloro-3-ciclopropil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona

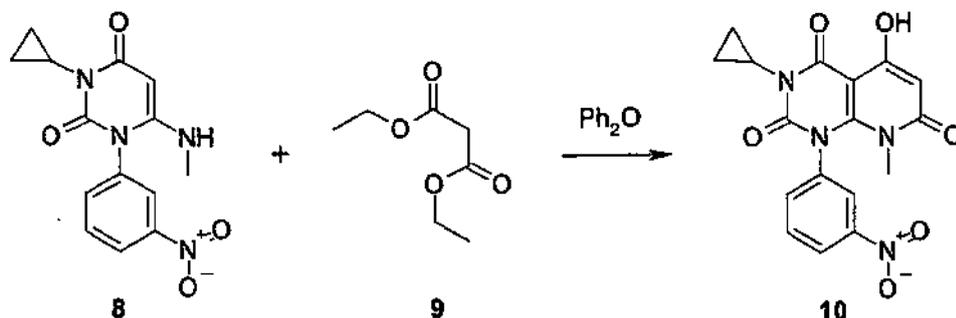


A la 1-ciclopropil-3-(3-nitrofenil)pirimidina-2,4,6-triona **5** (28 g) obtenida en la Etapa 2 se le añadió agua (3 ml), se añadió oxiclورو de fósforo (72 ml) gota a gota en pequeñas porciones con agitación, y la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo en pequeñas porciones, y el sólido precipitado se filtró por succión. El filtrado se disolvió en cloroformo (300 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:acetona = 9:1) para dar una mezcla 2:1 (10 g, 34%) de 6-cloro-3-ciclopropil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **6** y 4-cloro-3-ciclopropil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,6-diona **7** en forma de un sólido blanco.

#### **Etapa 4** Síntesis de 3-ciclopropil-6-metilamino-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona

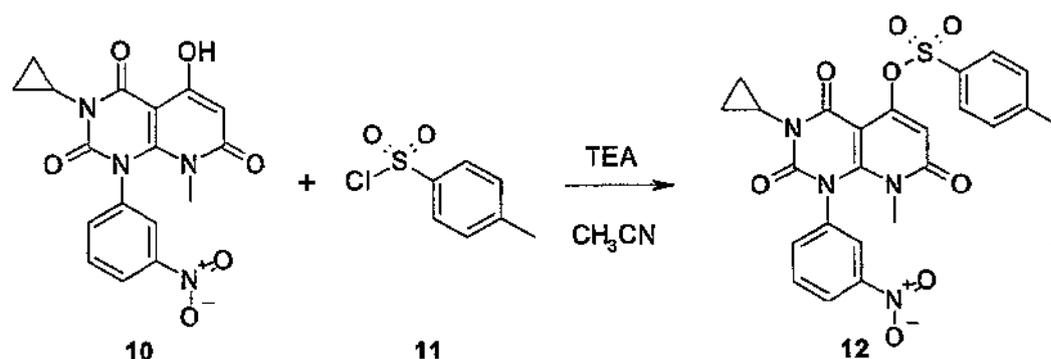


A la mezcla (30 g) de 6-cloro-3-ciclopropil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **6** y 4-cloro-3-ciclopropil-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,6-diona **7** obtenida en la Etapa 3 se le añadieron etanol (300 ml) y una solución al 40% (150 ml) de metilamina en metanol, y la mezcla se agitó con calentamiento a 80°C durante 4,5 horas, se enfrió con hielo y el sólido precipitado se filtró por succión. El residuo se lavó con agua (1 litro) y se secó para dar la 3-ciclopropil-6-metilamino-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **8** (16 g, 55%) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 5** Síntesis de 3-ciclopropil-5-hidroxi-8-metil-1-(3-nitrofenil)-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona

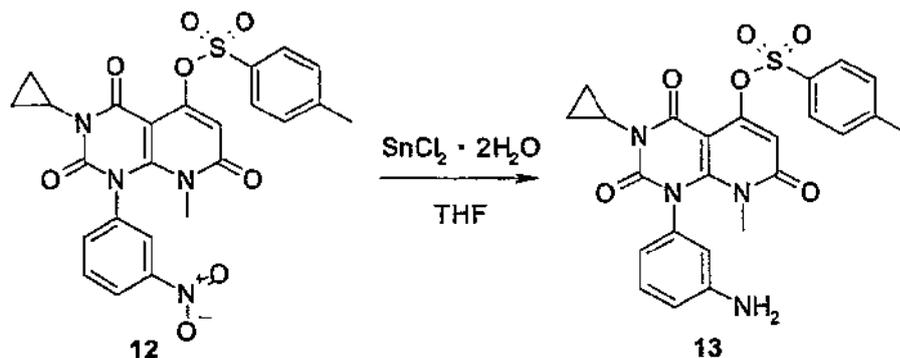
5 A la 3-ciclopropil-6-metilamino-1-(3-nitrofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **8** (16 g) obtenida en la Etapa 4 se le añadieron éter difenílico (160 ml) y malonato de dietilo **9** (40 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 230°C durante 11 horas mientras se evaporaba el etanol resultante. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (cloroformo  $\rightarrow$  cloroformo:acetona = 9:1) para dar la 3-ciclopropil-5-hidroxi-8-metil-1-(3-nitrofenil)-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **10** (10 g, 51%) en forma de un aceite espumoso pardo.

10 **Etapa 6** Síntesis de 3-ciclopropil-8-metil-1-(3-nitrofenil)-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico



15 A la 3-ciclopropil-5-hidroxi-8-metil-1-(3-nitrofenil)-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **10** (18 g) obtenida en la Etapa 5 se le añadieron acetonitrilo (180 ml), cloruro de tosiilo **11** (11 g) y trietilamina (8 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (800 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en cloroformo:éter dietílico = 1:5 para dar el 3-ciclopropil-8-metil-1-(3-nitrofenil)-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **12** (21 g, 82%) en forma de un sólido blanco.

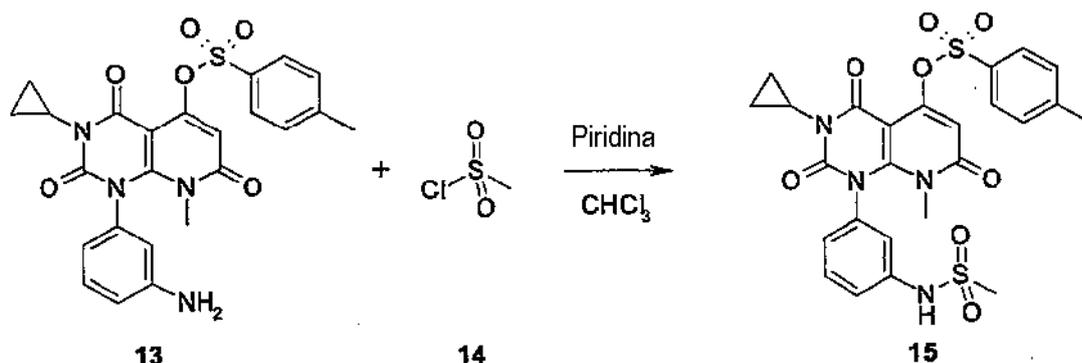
25 **Etapa 7** Síntesis de 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-8-metil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido [2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico



30 A una suspensión de 3-ciclopropil-8-metil-1-(3-nitrofenil)-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **12** (21 g) obtenido en la Etapa 6 en tetrahidrofurano se le añadió cloruro estanoso

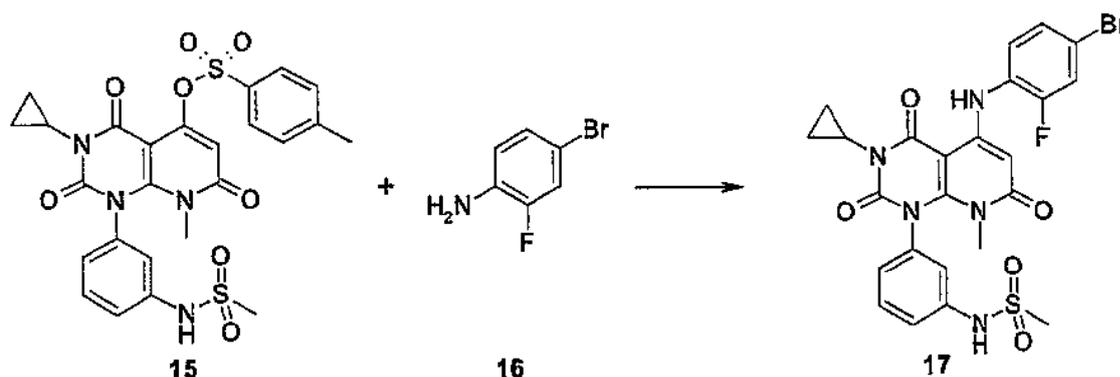
dihidrato (45 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, un producto inorgánico insoluble se retiró por filtración por succión usando celite como filtro auxiliar, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:acetona = 9:1) para dar el 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-8-metil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **13** (15 g, 74%) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 8** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(3-metanosulfonilaminofenil)-8-metil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico



Al 1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-8-metil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **13** (5 g) obtenido en la Etapa 7 se le añadió piridina (40 ml), se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo **14** (0,9 ml) en cloroformo (10 ml) gota a gota con agitación y con refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas en un baño de hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en éter dietílico:hexano = 1:1, y se filtró por succión para dar el 3-ciclopropil-1-(3-metanosulfonilaminofenil)-8-metil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **15** (5,5 g, 95%) en forma de un sólido blanco.

**Etapa 9** Síntesis de N-{3-[5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-ciclopropil-8-metil-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida



Al 3-ciclopropil-1-(3-metanosulfonilaminofenil)-8-metil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **15** (3,5 g) obtenido en la Etapa 8 se le añadió 2-fluoro-4-bromoanilina **16** (23 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 135°C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:acetona = 9:1) para dar la N-{3-[5-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-3-ciclopropil-8-metil-2,4,7-trioxo-3,4,7,8-tetrahidro-2H-pirido[2,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida **17** (3,0 g, 83%) en forma de un sólido blanco. MS ESI m/e: 590, 592 (M+H), 588, 590 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,00 (s a, 1H), 10,53 (s a, 1H).

#### Ejemplos 1-2 a 1-343

Los compuestos de los Ejemplos 1-2 a 1-343 se obtuvieron de la misma forma que en el Ejemplo 1-1. Las fórmulas estructurales de los mismos se muestran en las Tablas 1-1 a 1-58 con el Ejemplo 1-1.

Tabla 1-1

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-1		1-2	
1-3		1-4	
1-5		1-6	

Tabla 1-2

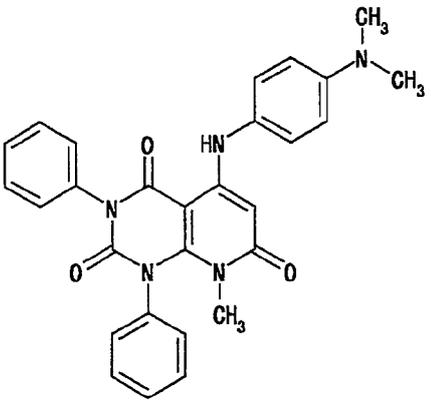
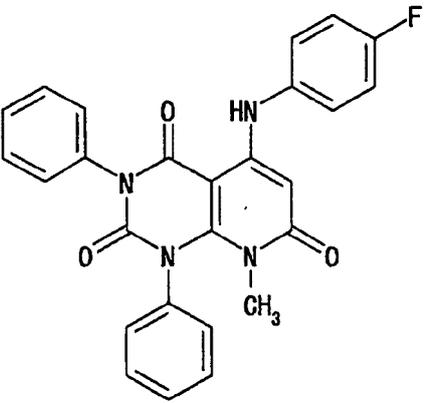
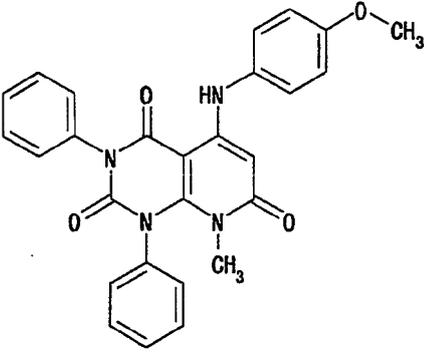
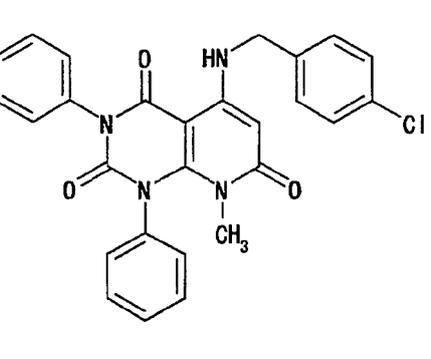
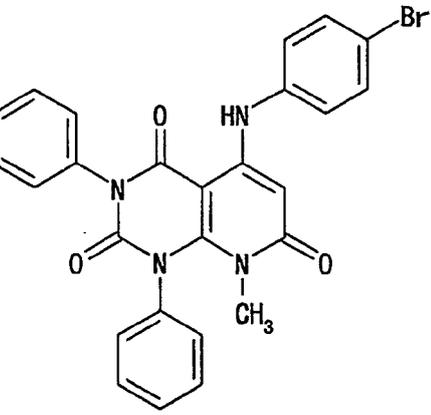
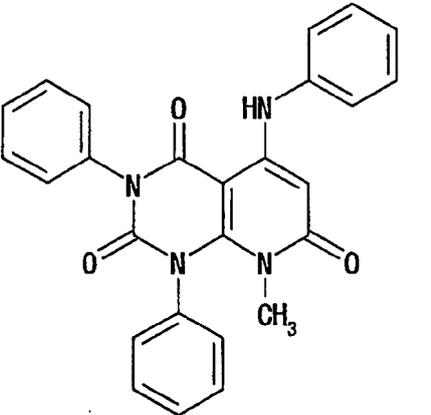
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-7		1-8	
1-9		1-10	
1-11		1-12	

Tabla 1-3

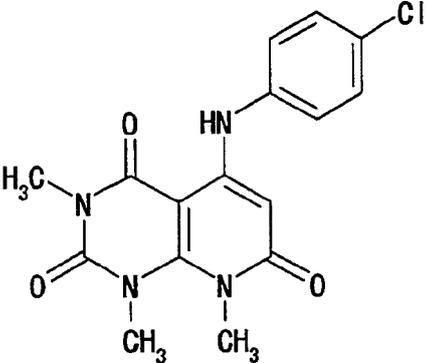
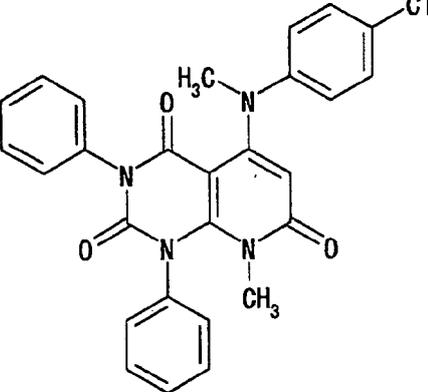
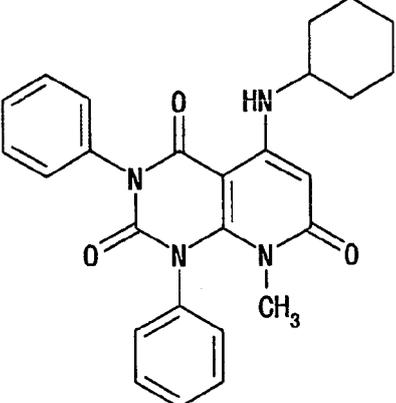
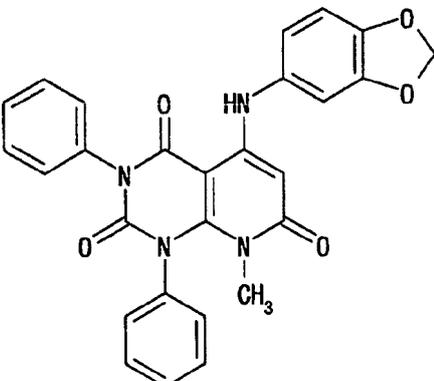
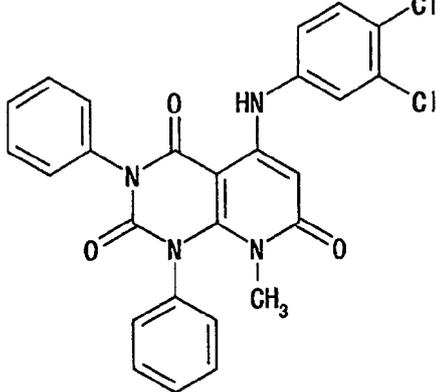
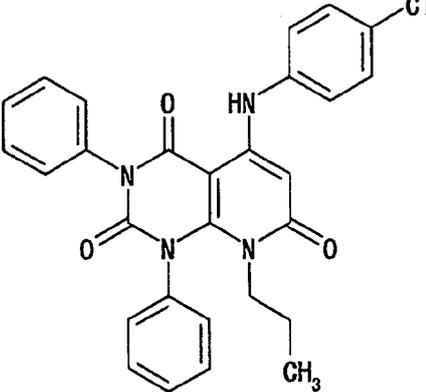
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-13		1-14	
1-15		1-16	
1-17		1-18	

Tabla 1-4

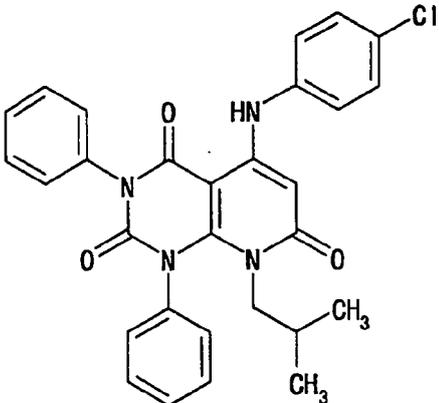
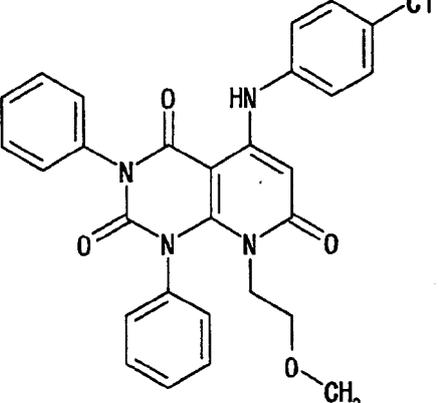
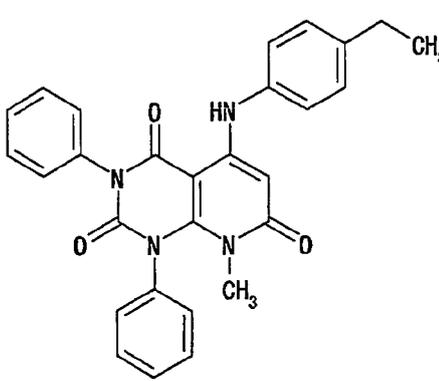
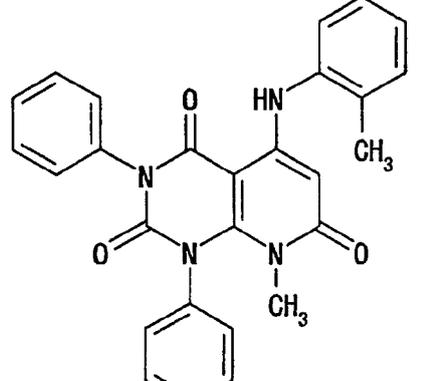
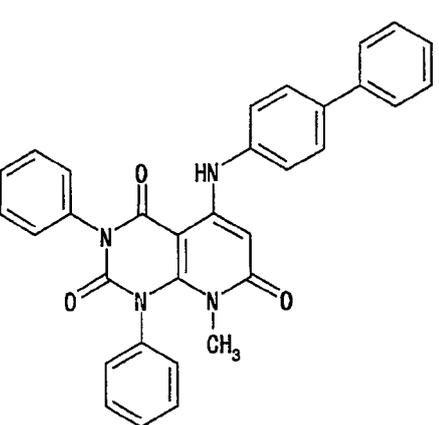
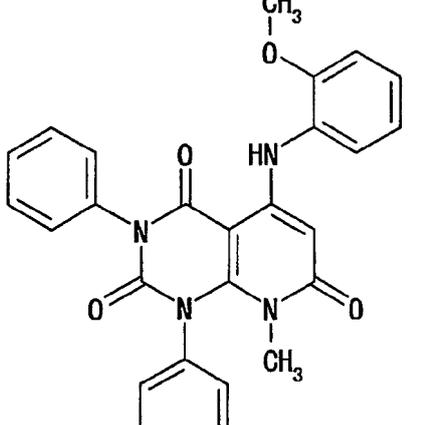
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-19		1-20	
1-21		1-22	
1-23		1-24	

Tabla 1-5

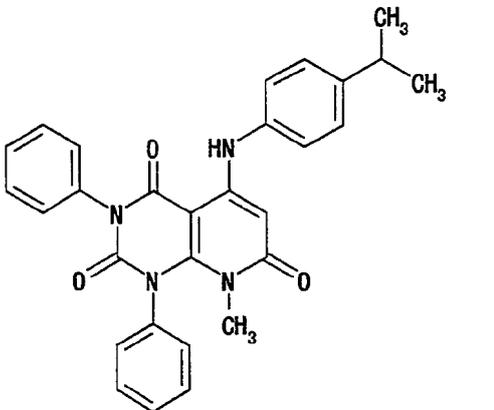
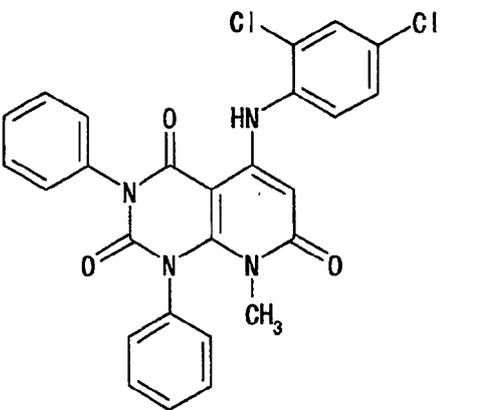
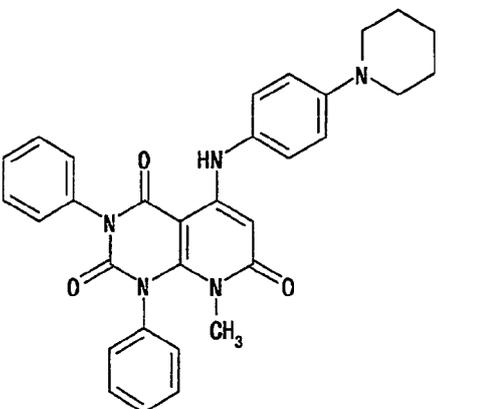
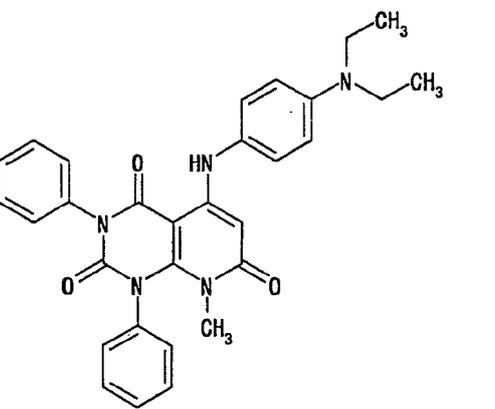
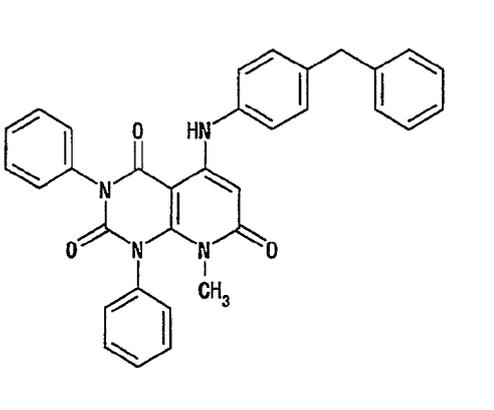
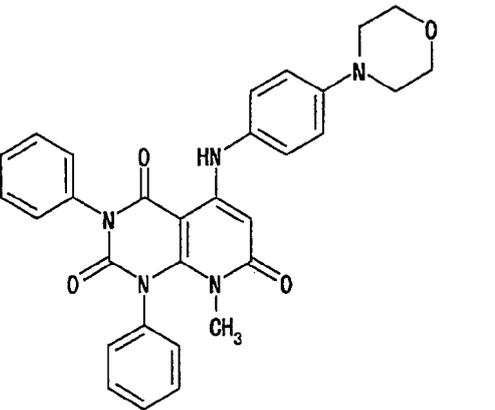
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-25		1-26	
1-27		1-28	
1-29		1-30	

Tabla 1-6

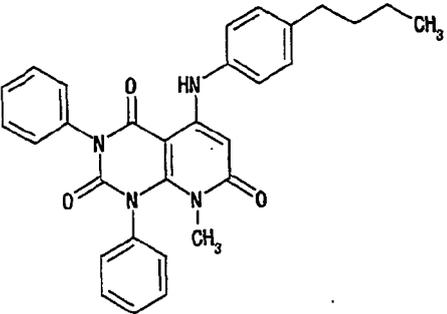
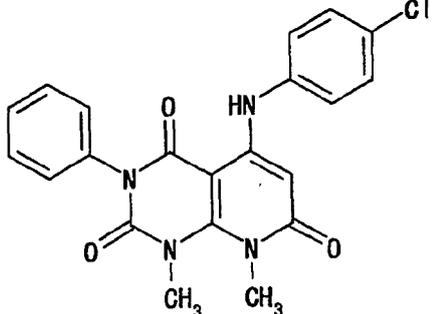
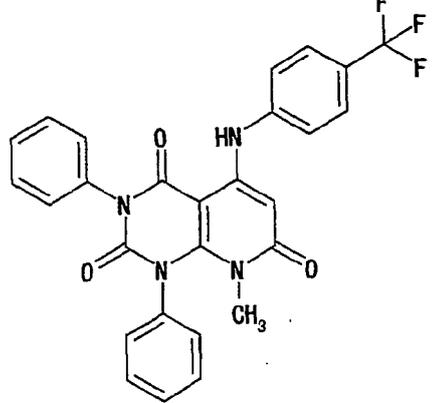
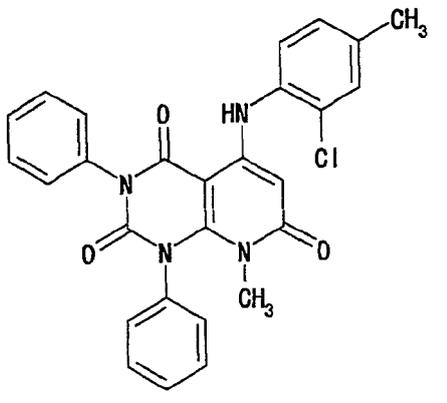
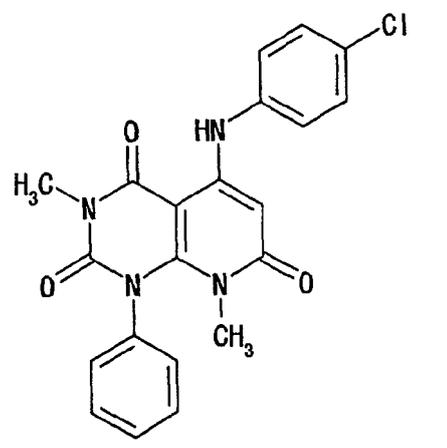
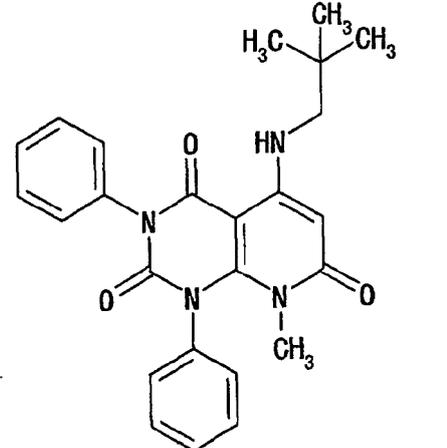
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-31		1-32	
1-33		1-34	
1-35		1-36	

Tabla 1-7

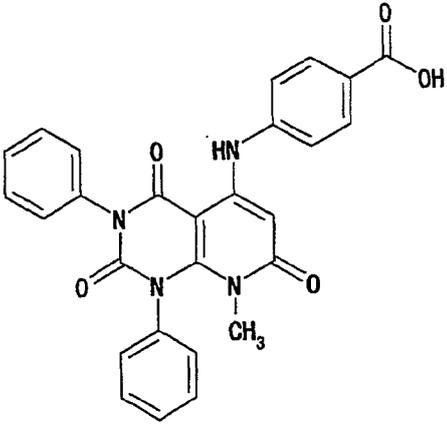
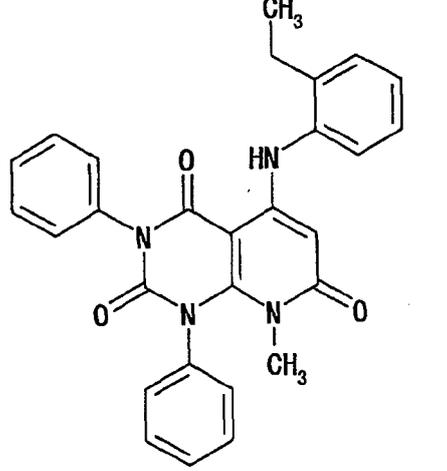
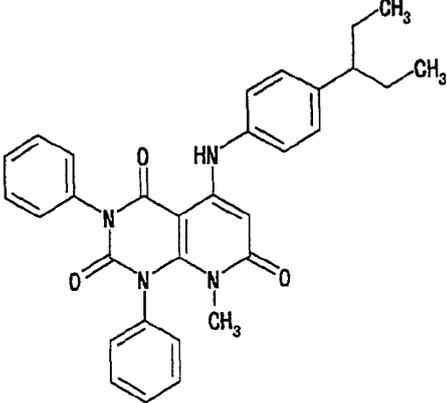
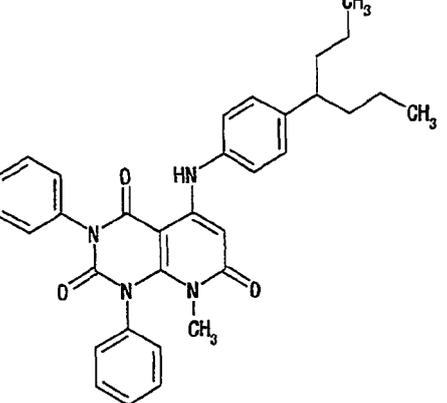
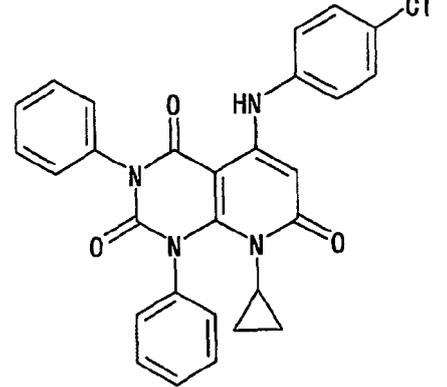
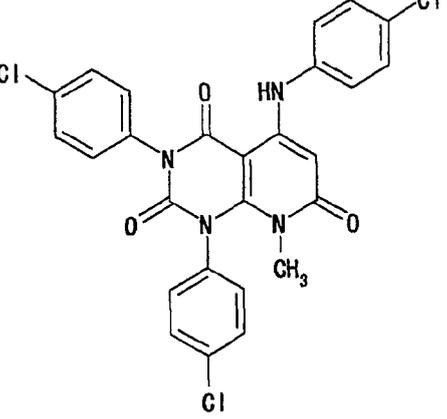
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-37		1-38	
1-39		1-40	
1-41		1-42	

Tabla 1-8

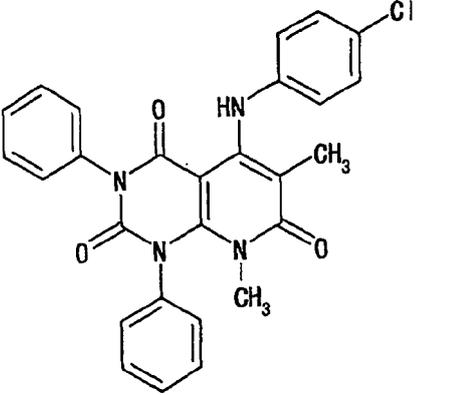
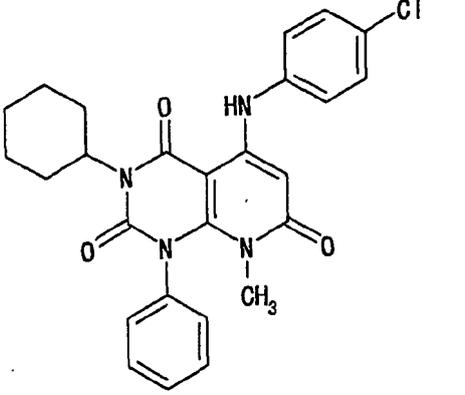
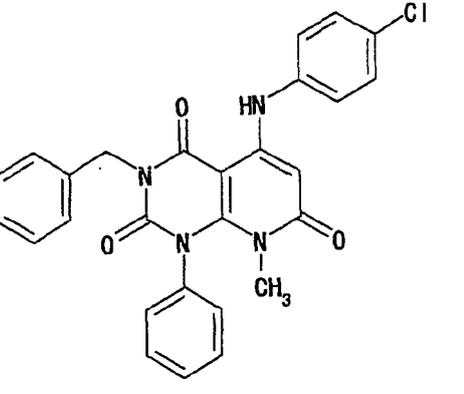
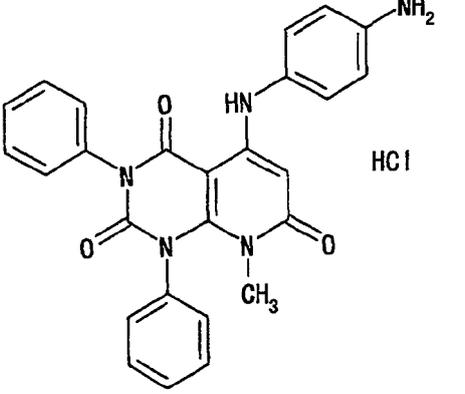
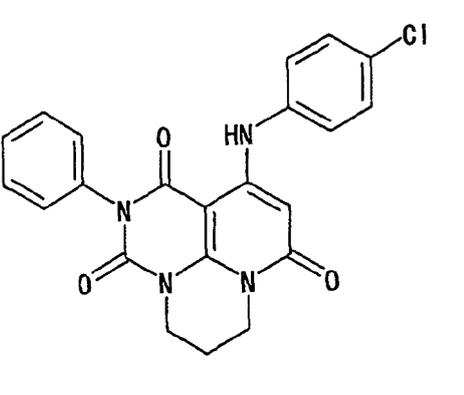
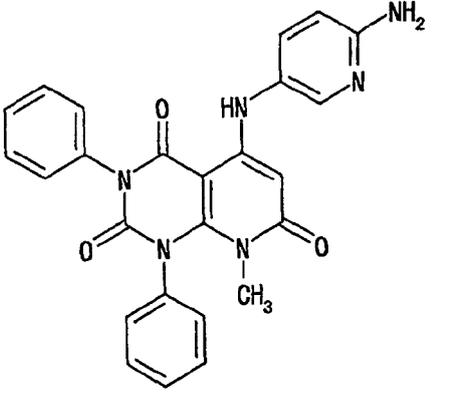
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-43		1-44	
1-45		1-46	
1-47		1-48	

Tabla 1-9

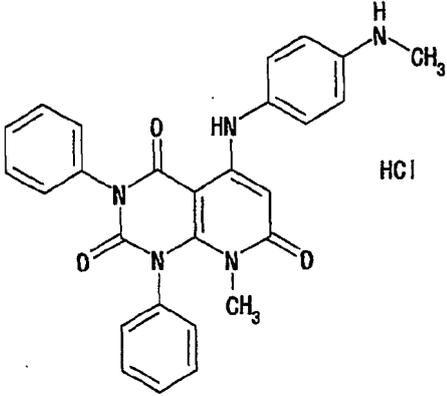
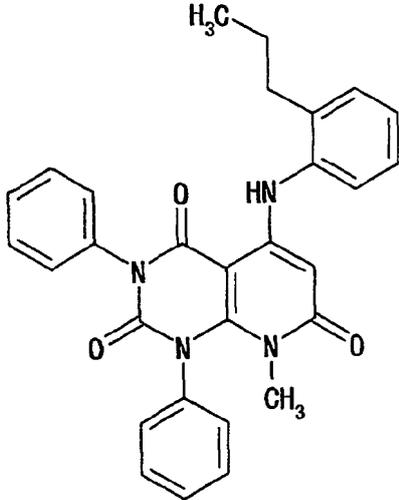
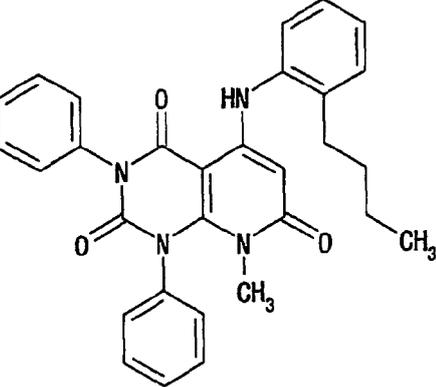
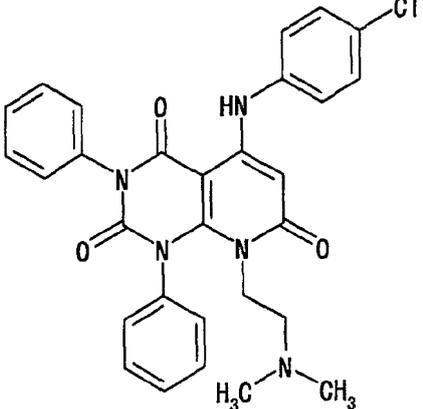
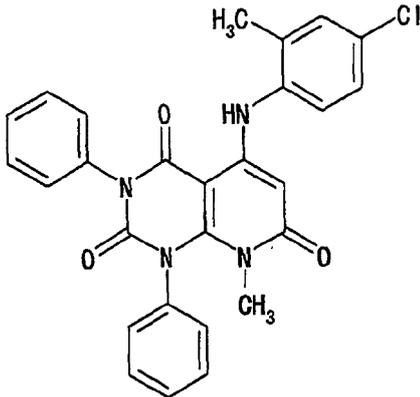
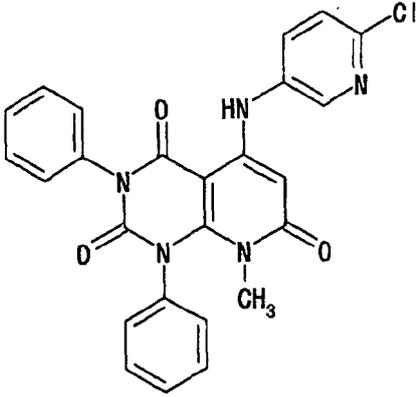
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-49		1-50	
1-51		1-52	
1-53		1-54	

Tabla 1-10

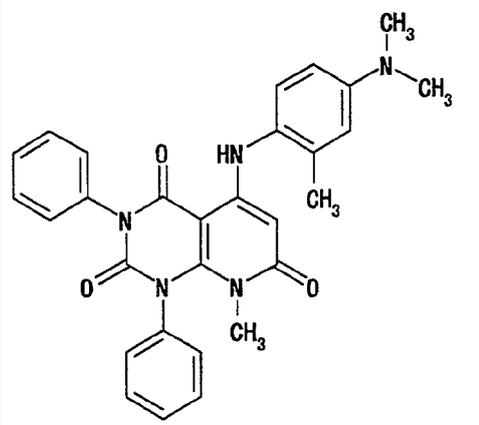
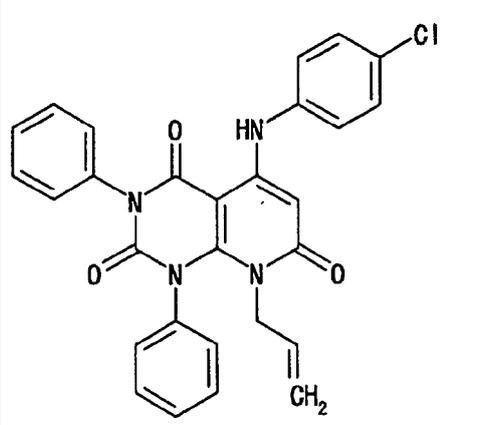
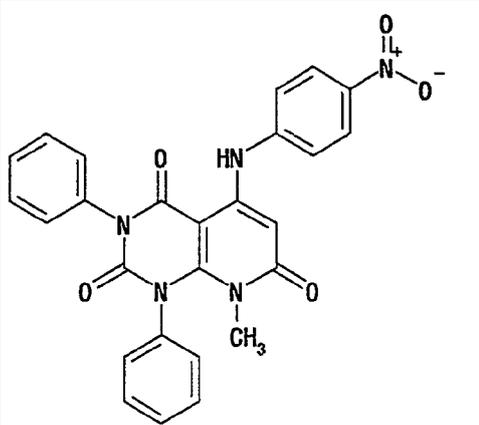
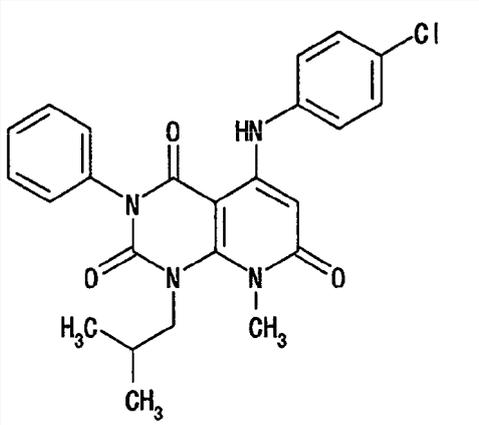
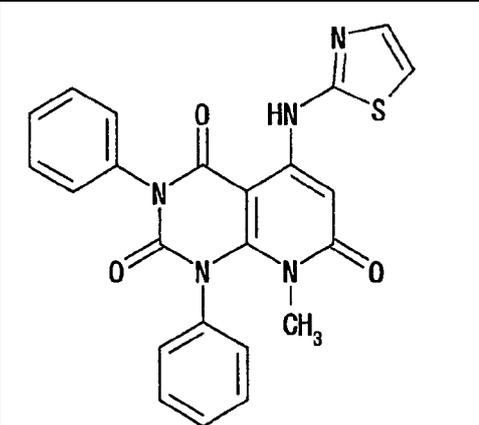
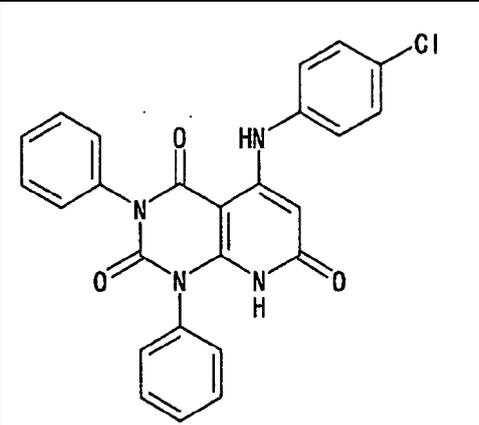
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-55		1-56	
1-57		1-58	
1-59		1-60	

Tabla 1-11

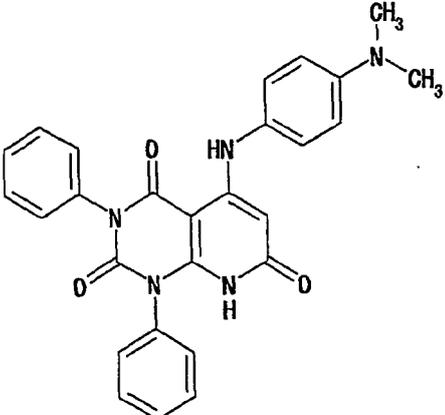
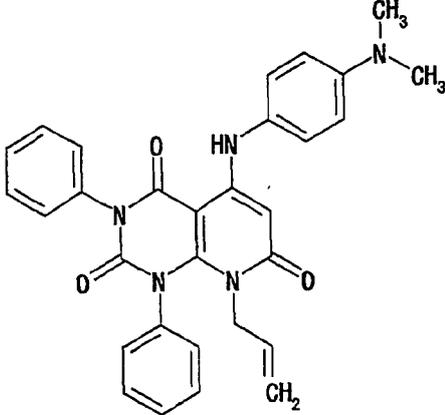
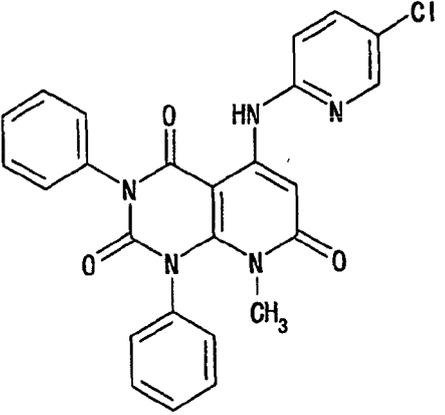
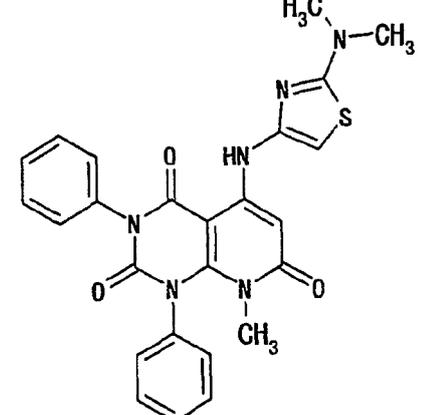
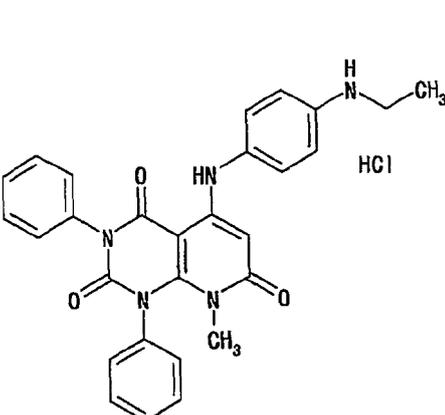
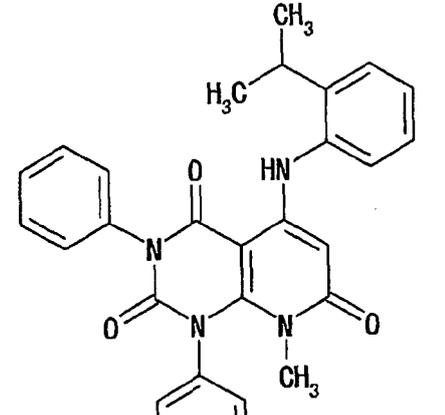
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-61		1-62	
1-63		1-64	
1-65		1-66	

Tabla 1-12

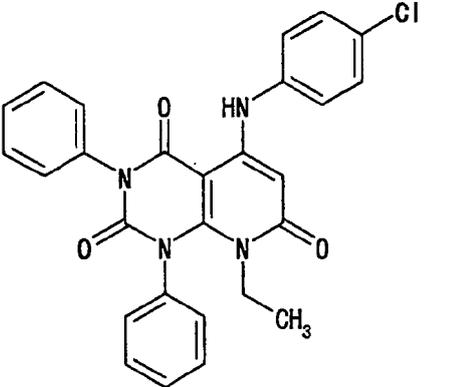
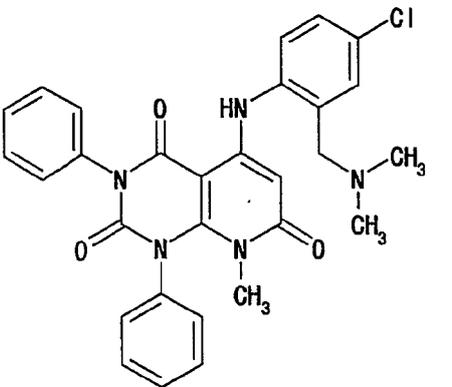
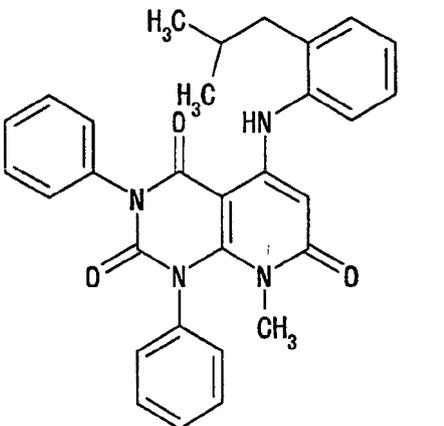
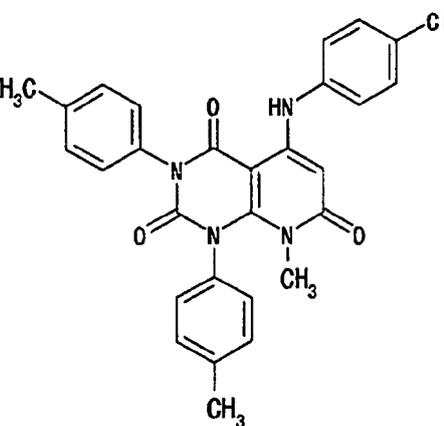
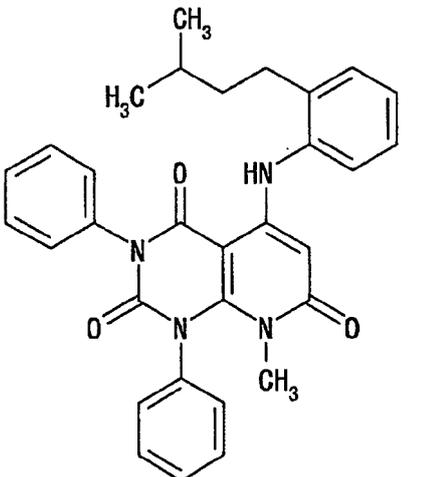
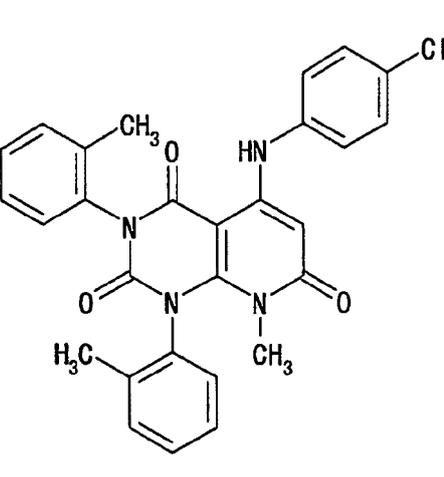
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-67		1-68	
1-69		1-70	
1-71		1-72	

Tabla 1-13

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-73		1-74	
1-75		1-76	
1-77		1-78	

Tabla 1-14

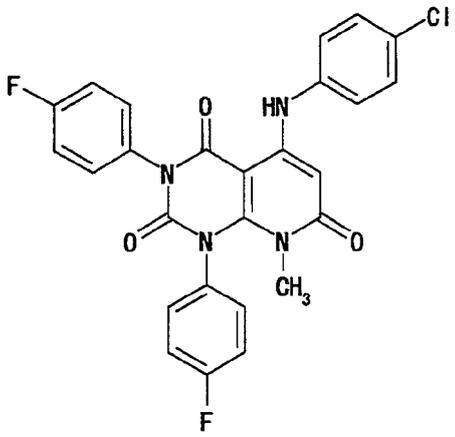
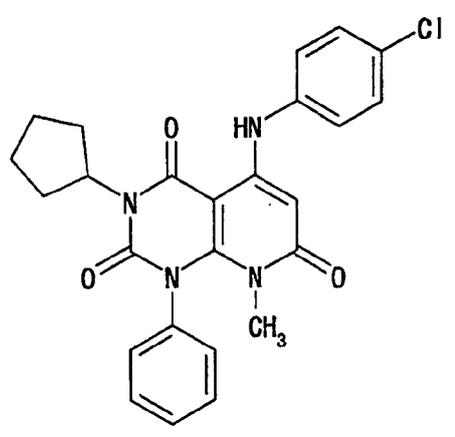
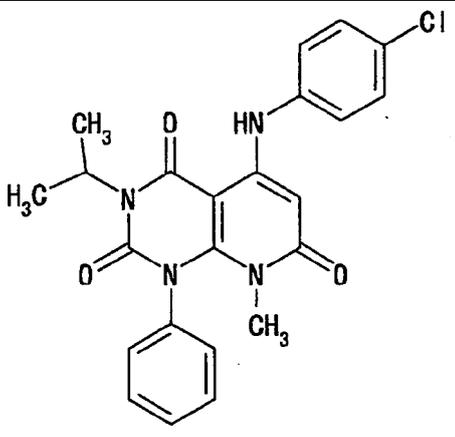
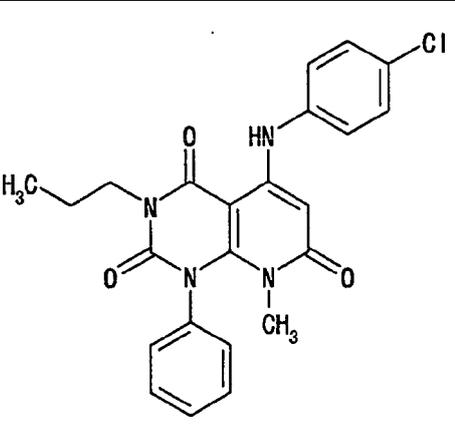
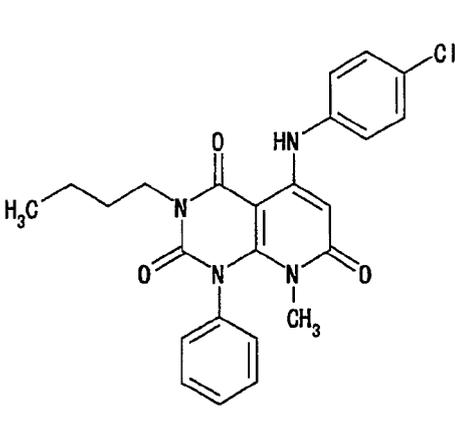
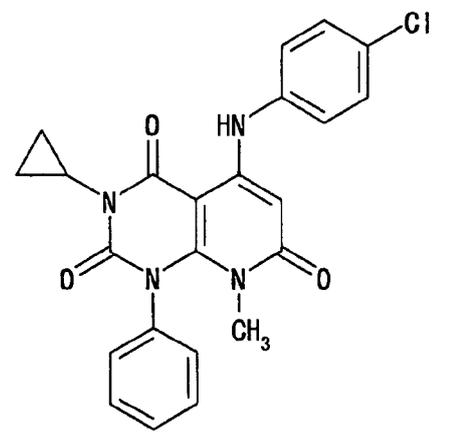
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-79		1-80	
1-81		1-82	
1-83		1-84	

Tabla 1-15

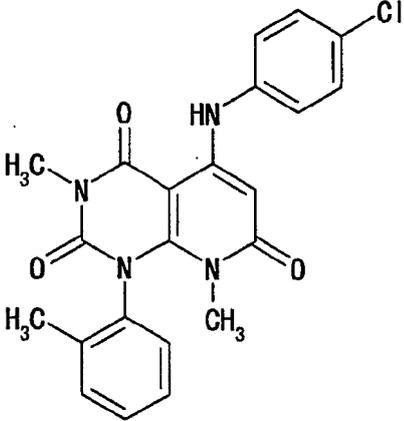
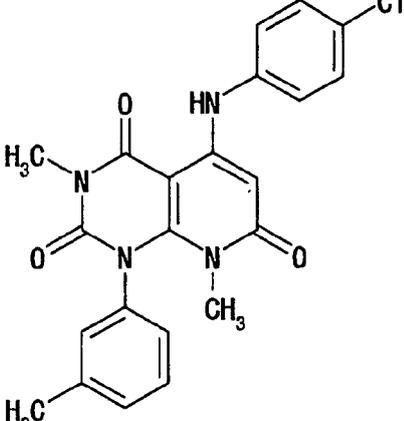
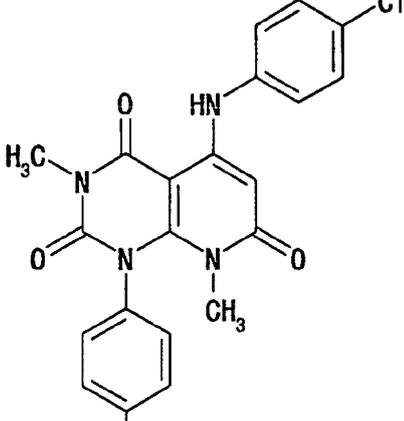
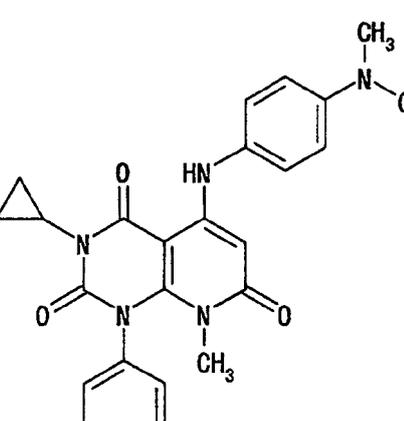
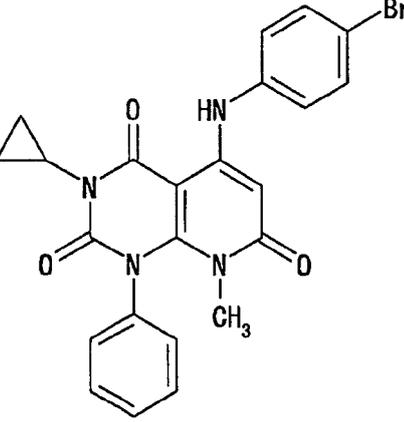
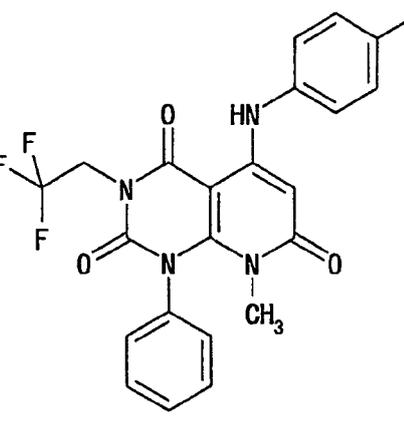
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-85		1-86	
1-87		1-88	
1-89		1-90	

Tabla 1-16

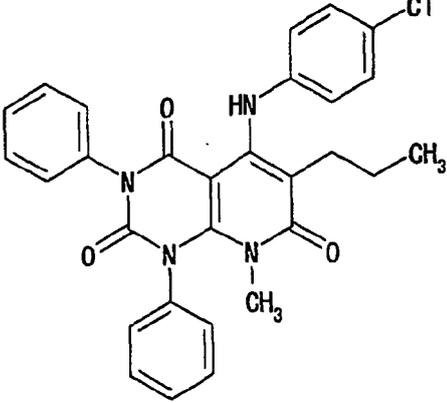
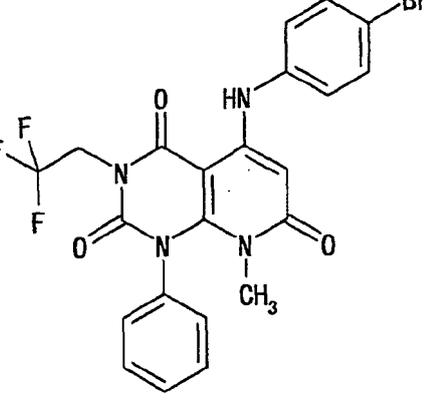
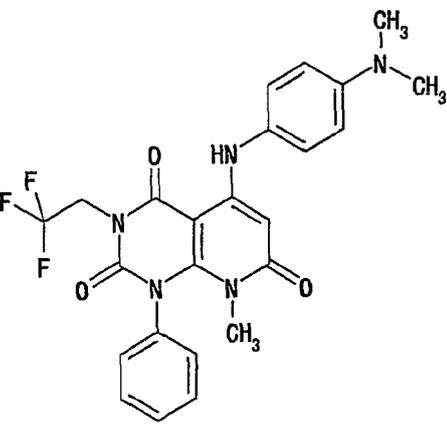
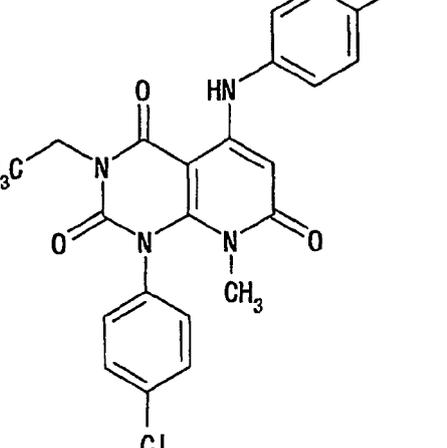
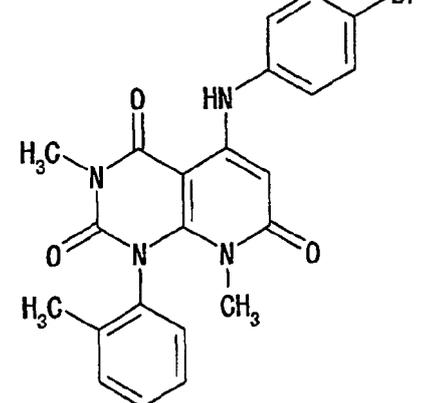
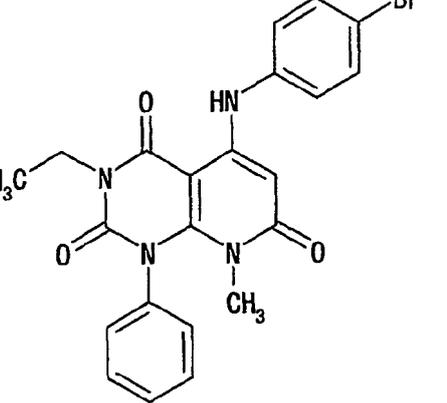
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-91		1-92	
1-93		1-94	
1-95		1-96	

Tabla 1-17

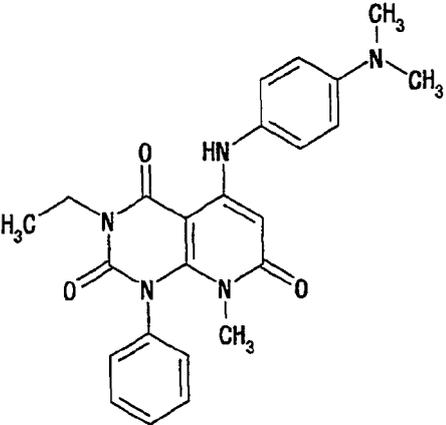
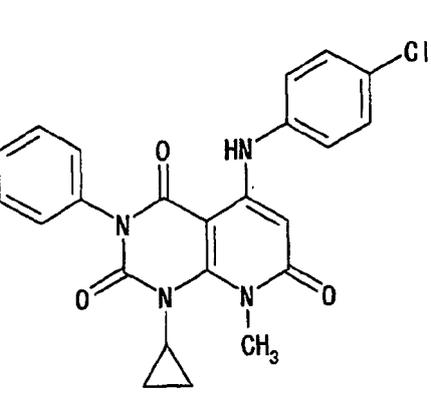
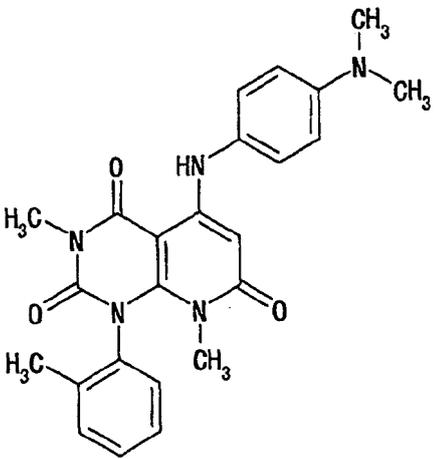
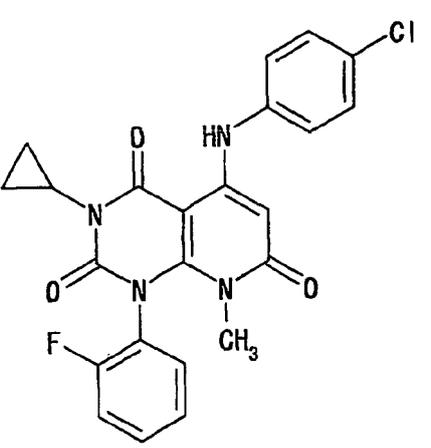
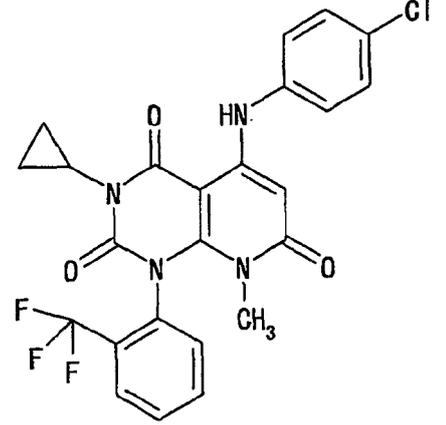
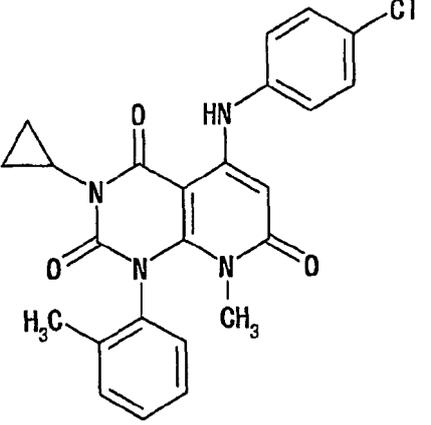
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-97		1-98	
1-99		1-100	
1-101		1-102	

Tabla 1-18

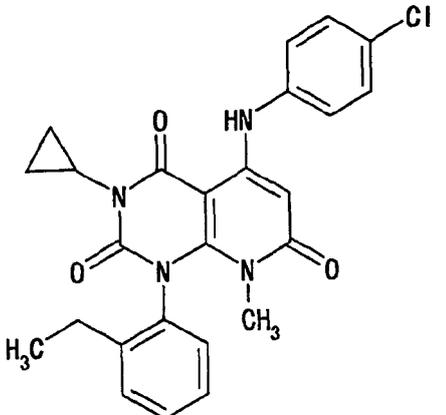
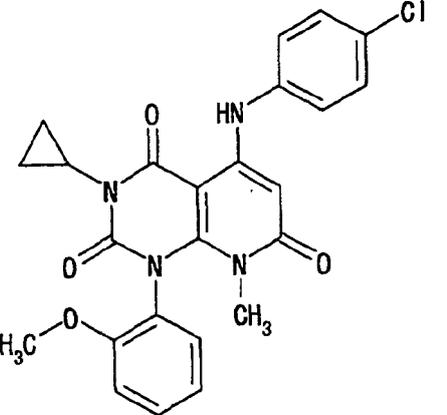
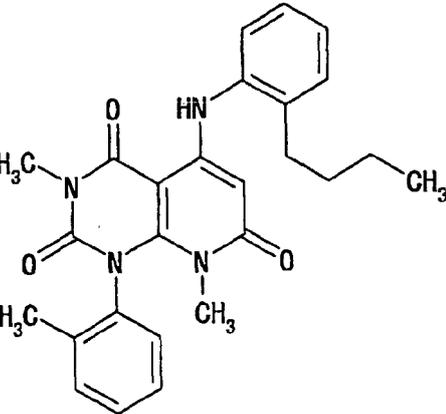
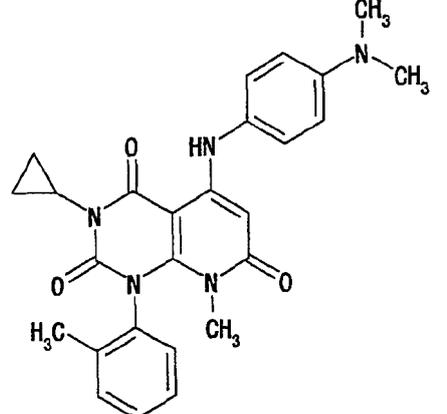
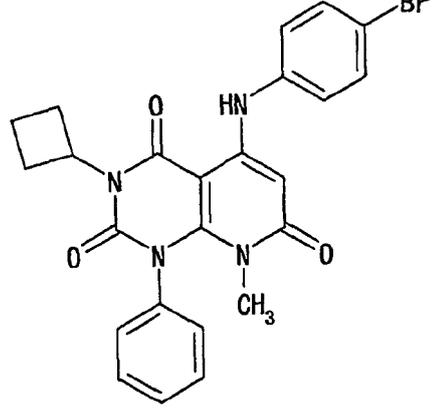
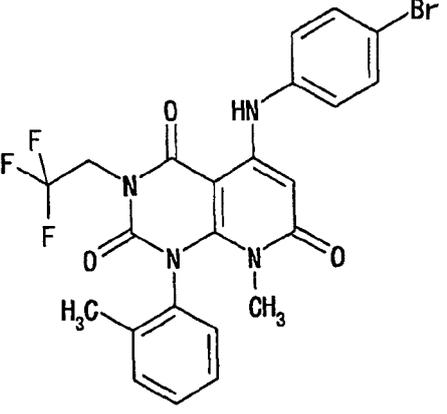
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-103		1-104	
1-105		1-106	
1-107		1-108	

Tabla 1-19

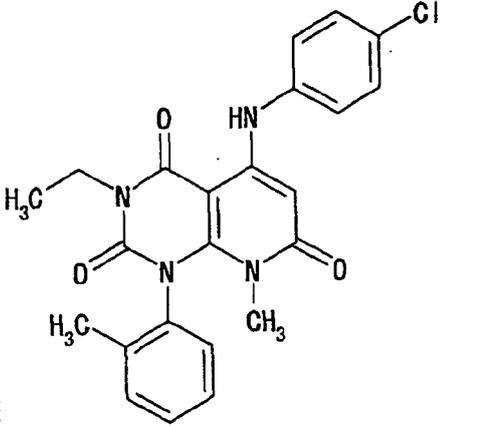
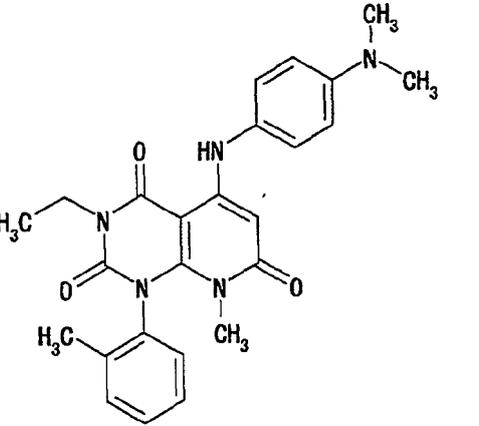
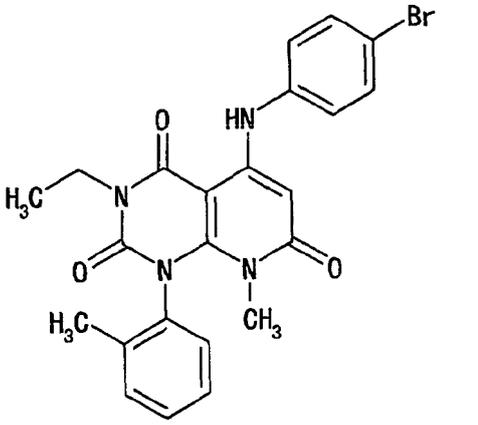
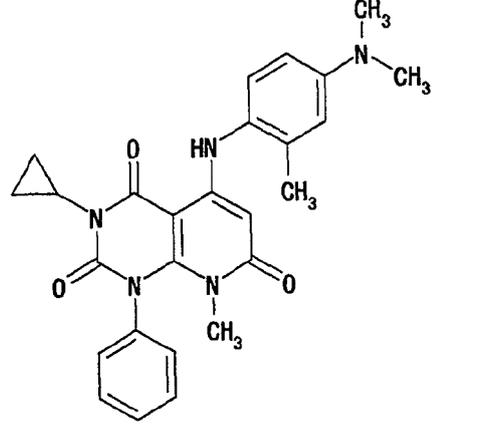
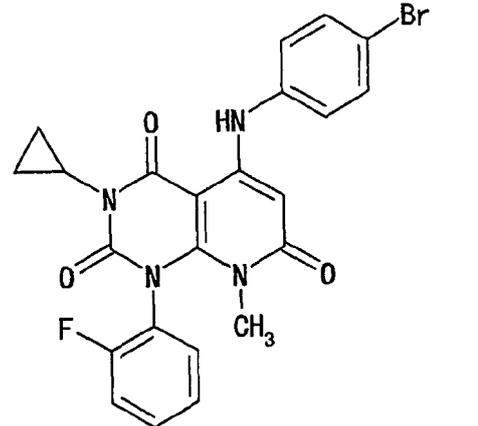
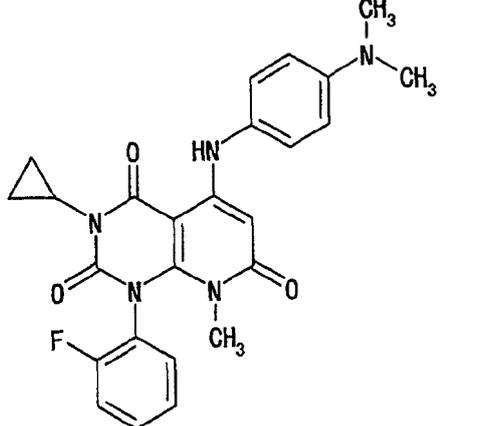
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-109		1-110	
1-111		1-112	
1-113		1-114	

Tabla 1-20

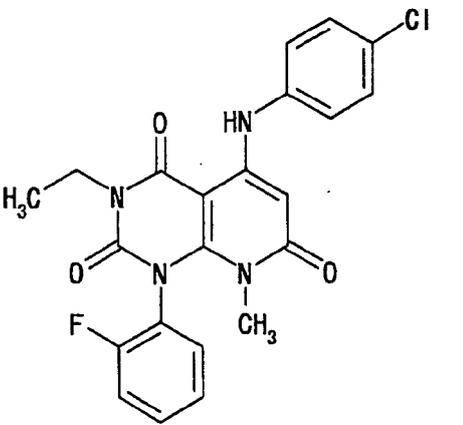
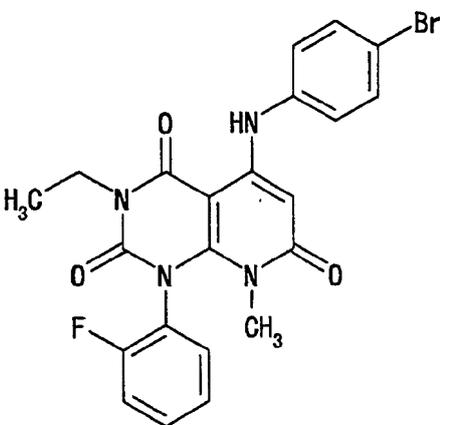
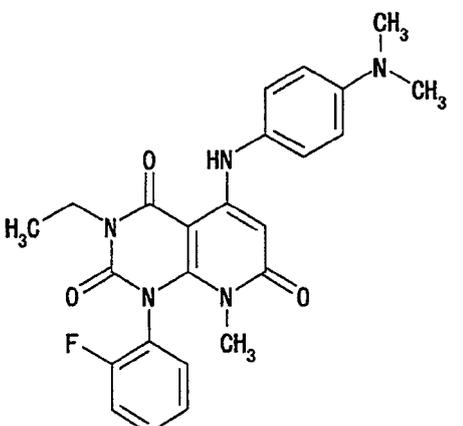
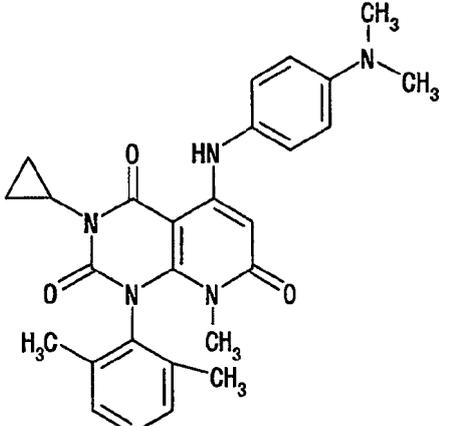
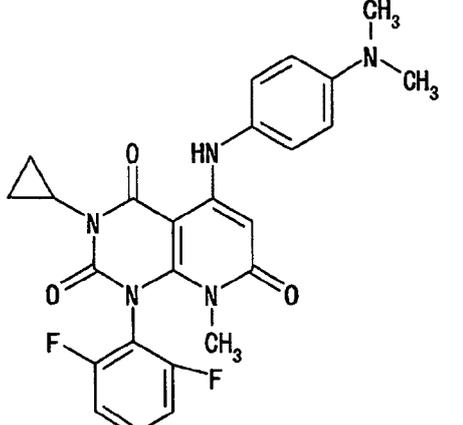
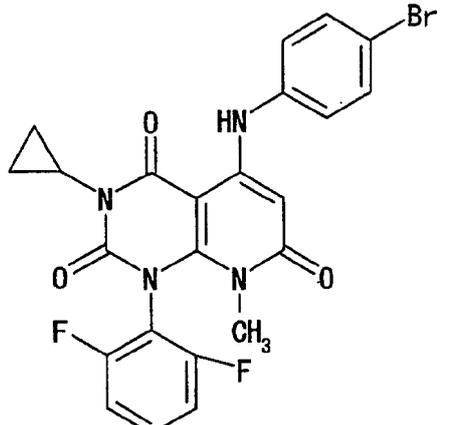
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-115		1-116	
1-117		1-118	
1-119		1-120	

Tabla 1-21

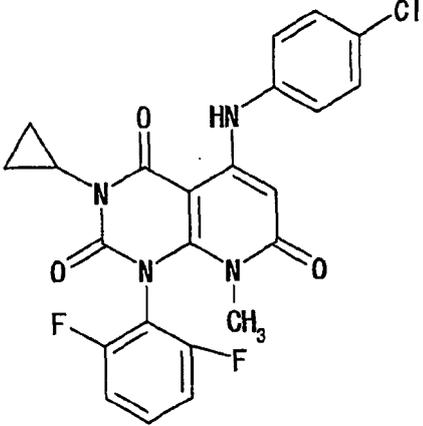
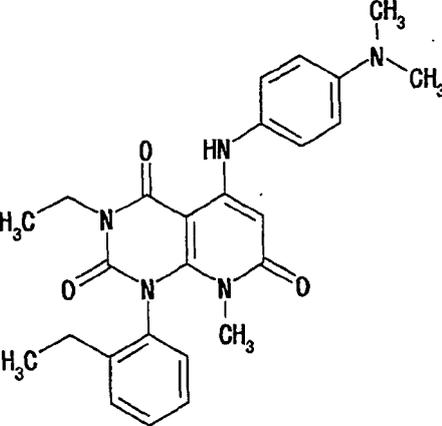
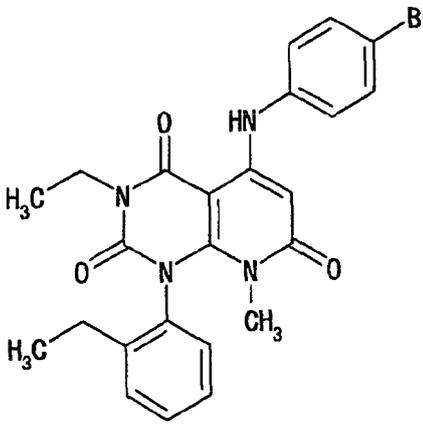
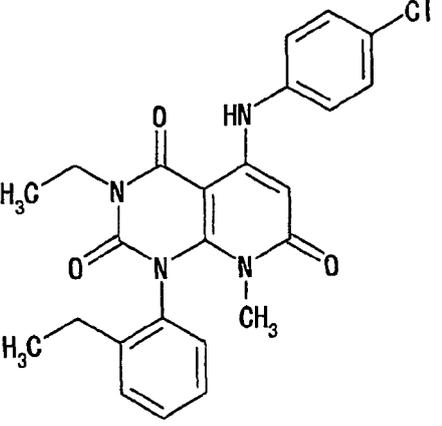
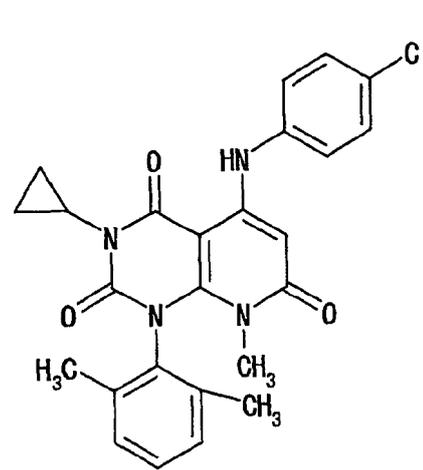
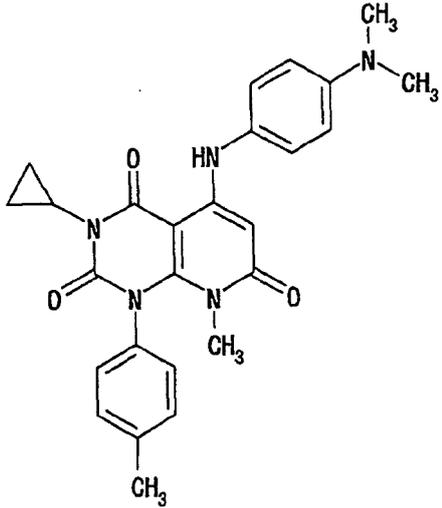
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-121		1-122	
1-123		1-124	
1-125		1-126	

Tabla 1-22

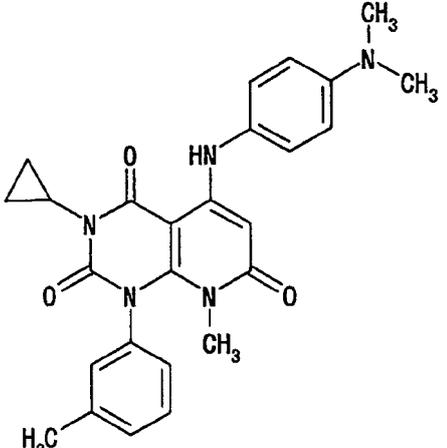
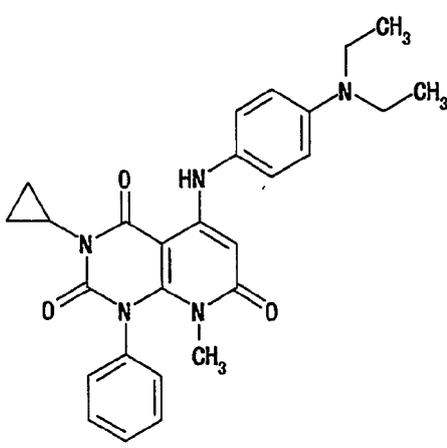
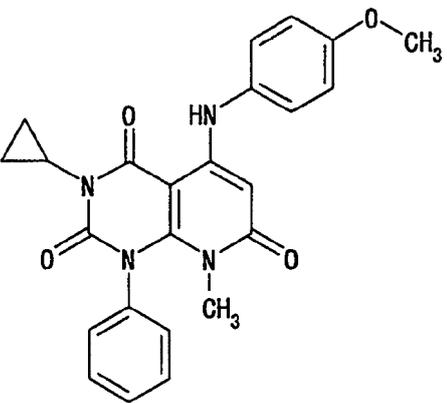
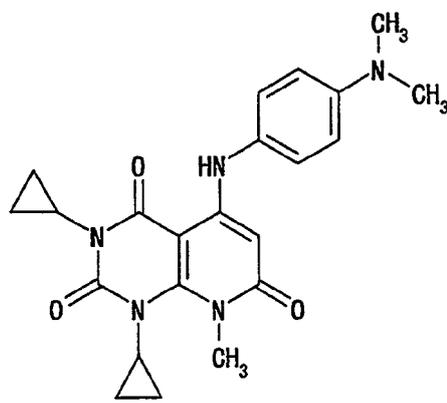
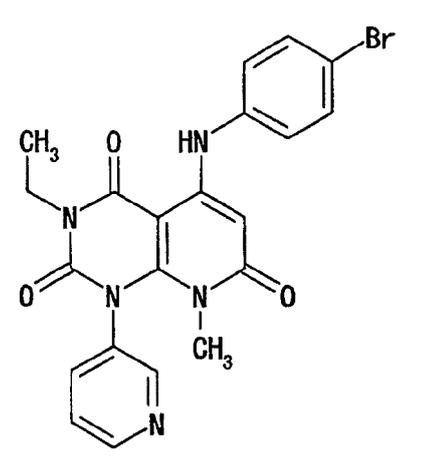
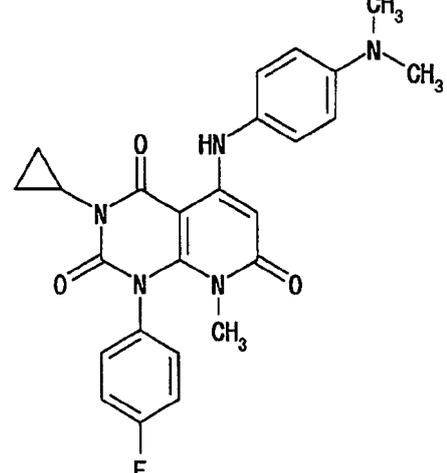
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-127		1-128	
1-129		1-130	
1-131		1-132	

Tabla 1-23

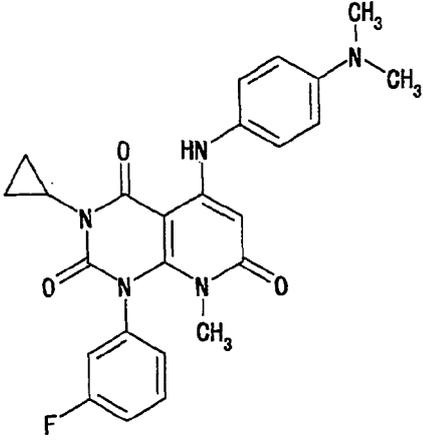
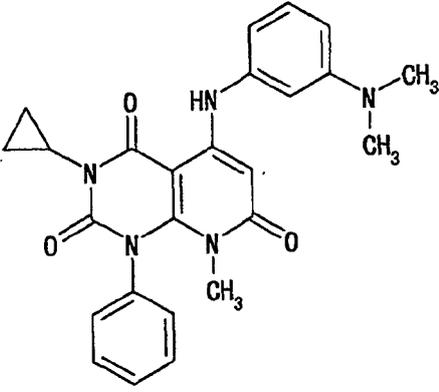
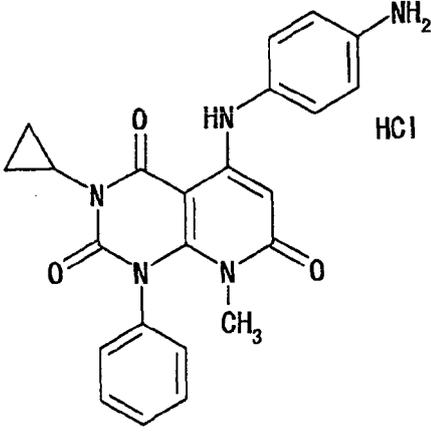
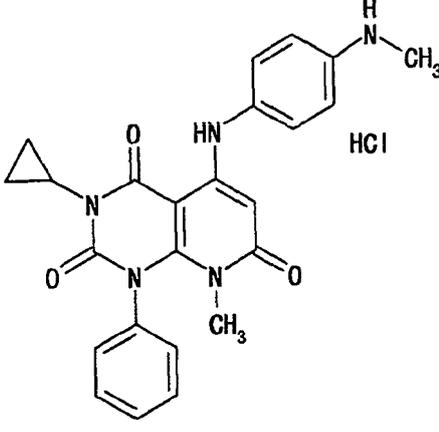
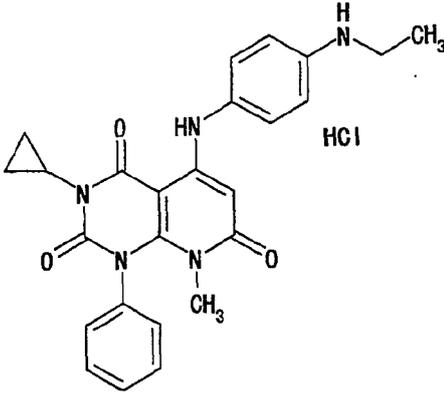
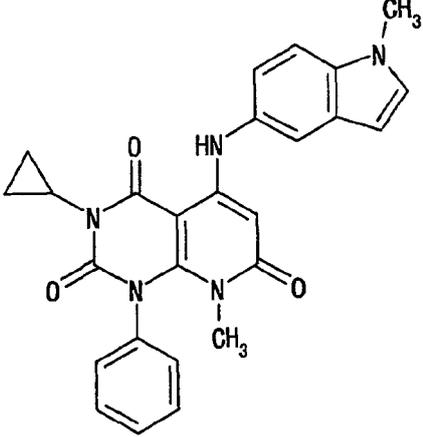
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-133		1-134	
1-135		1-136	
1-137		1-138	

Tabla 1-24

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-139		1-140	
1-141		1-142	
1-143		1-144	

Tabla 1-25

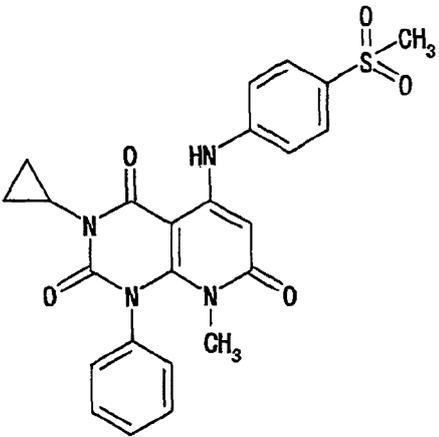
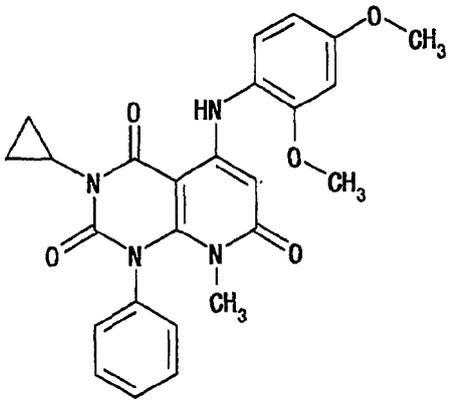
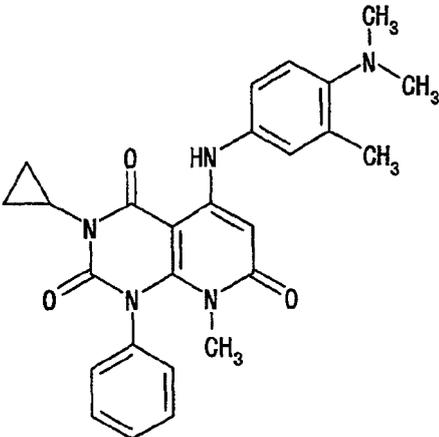
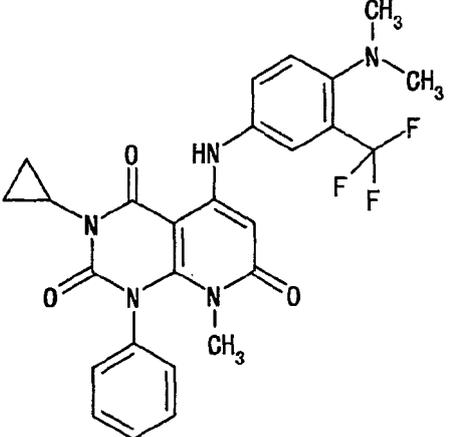
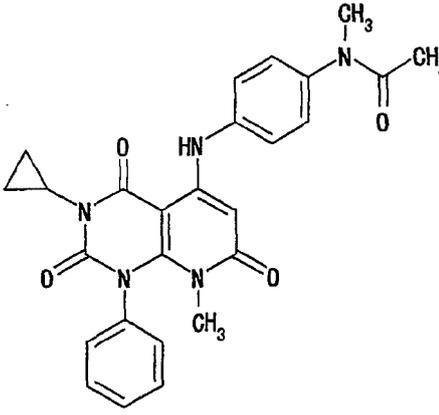
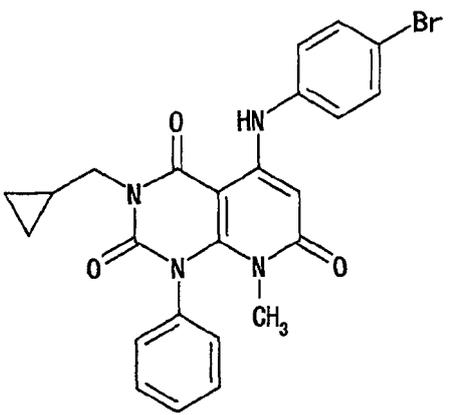
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-145		1-146	
1-147		1-148	
1-149		1-150	

Tabla 1-26

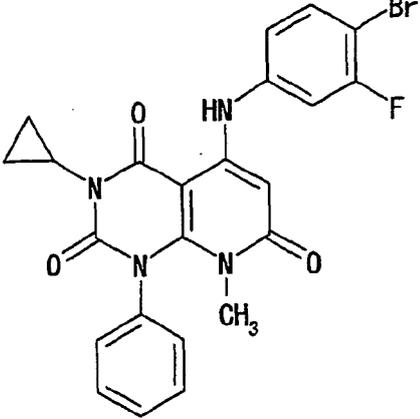
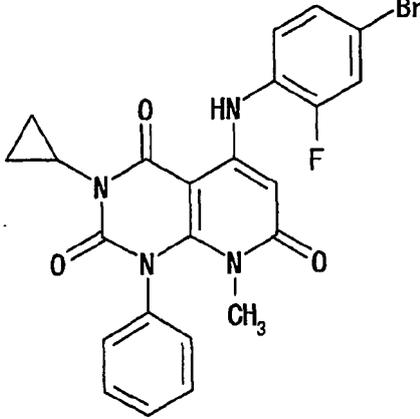
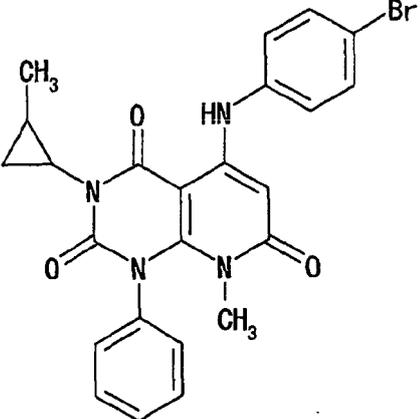
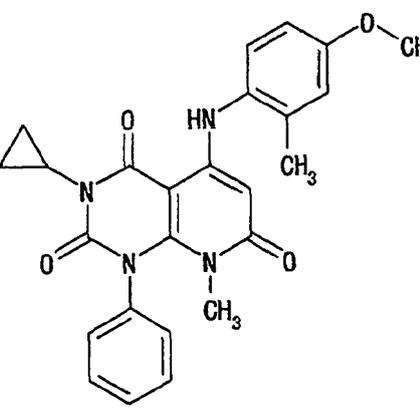
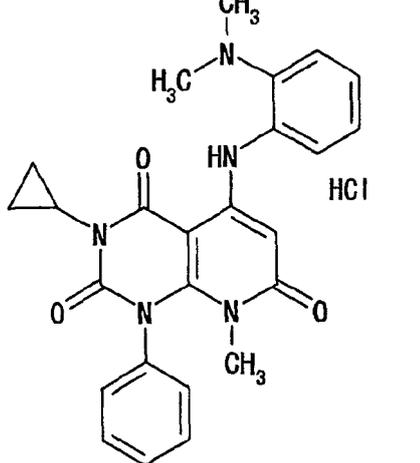
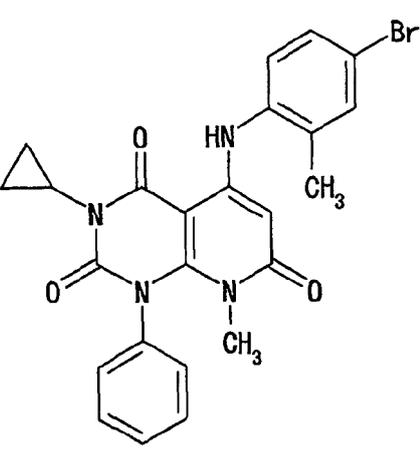
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-151		1-152	
1-153		1-154	
1-155		1-156	

Tabla 1-27

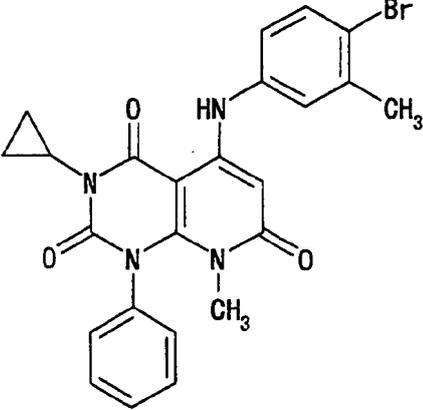
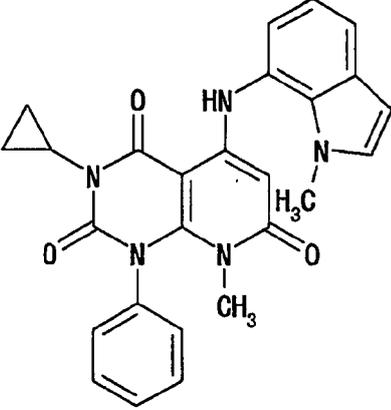
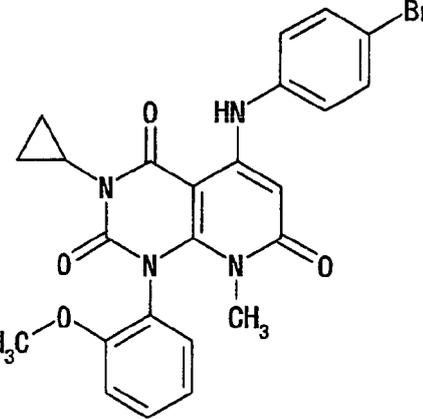
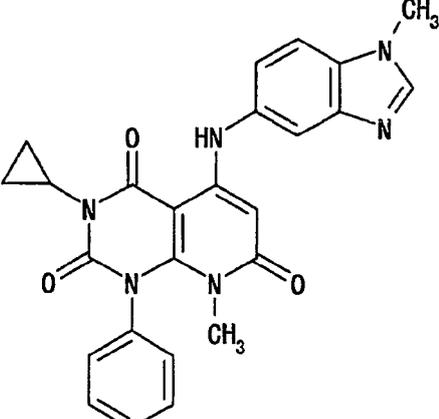
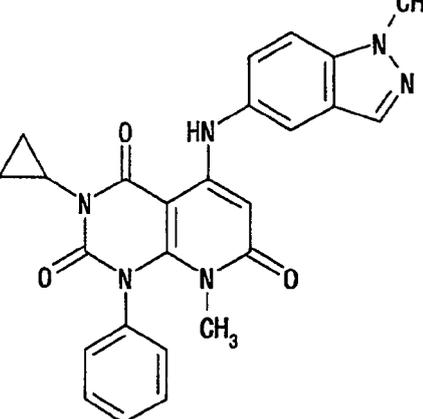
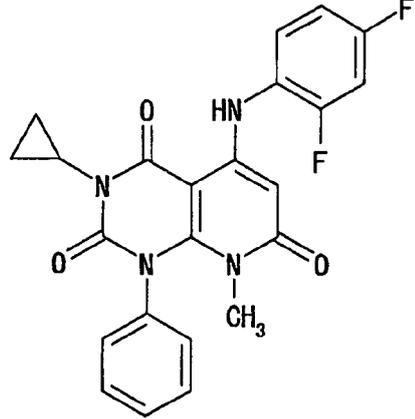
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-157		1-158	
1-159		1-160	
1-161		1-162	

Tabla 1-28

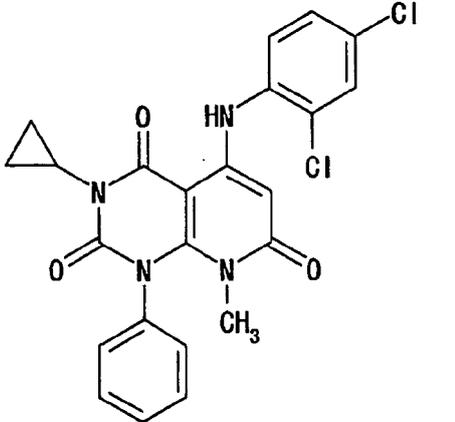
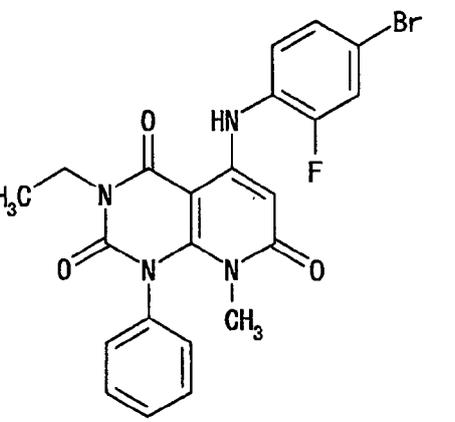
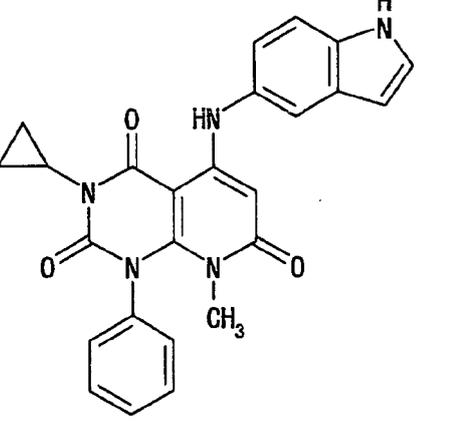
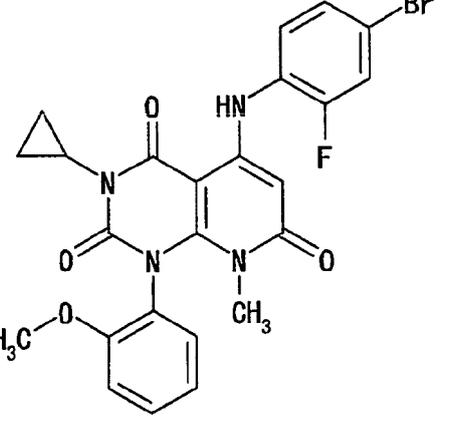
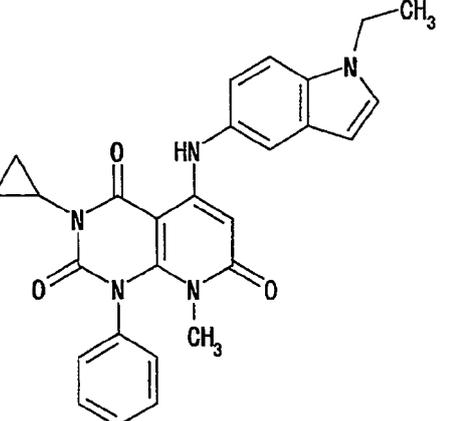
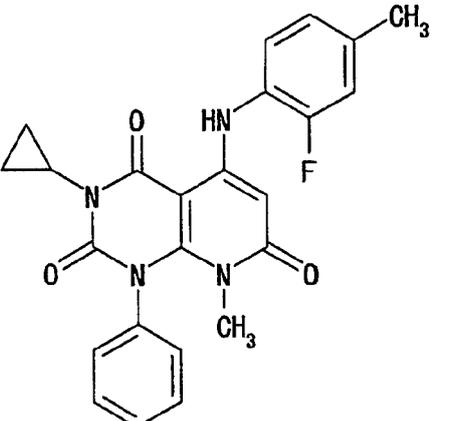
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-163		1-164	
1-165		1-166	
1-167		1-168	

Tabla 1-29

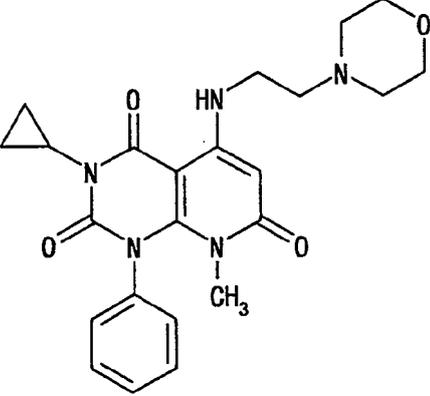
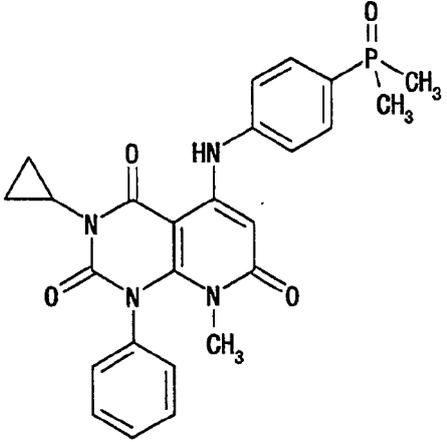
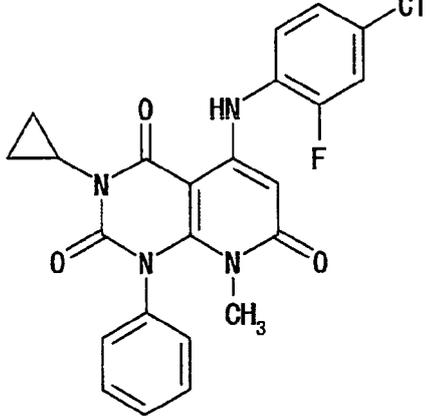
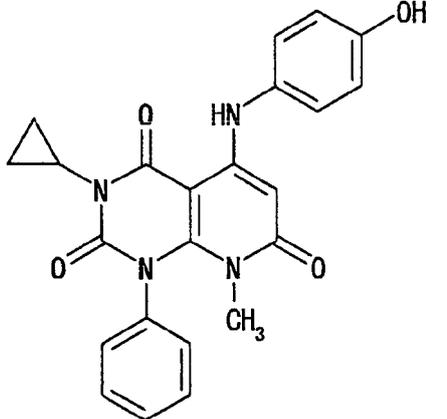
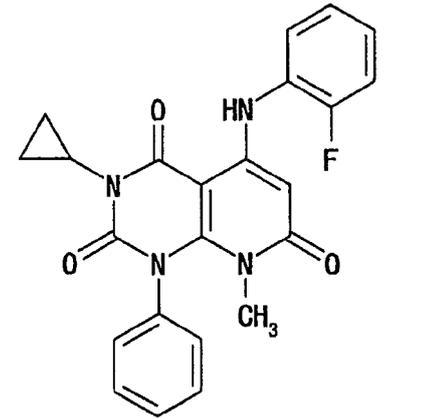
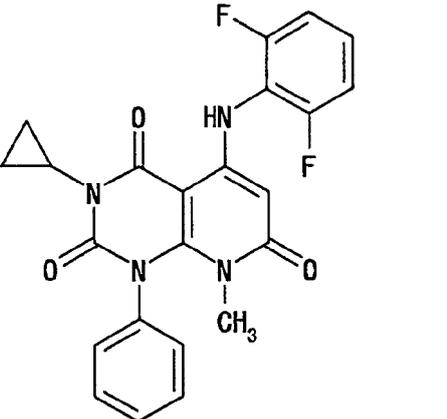
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-169		1-170	
1-171		1-172	
1-173		1-174	

Tabla 1-30

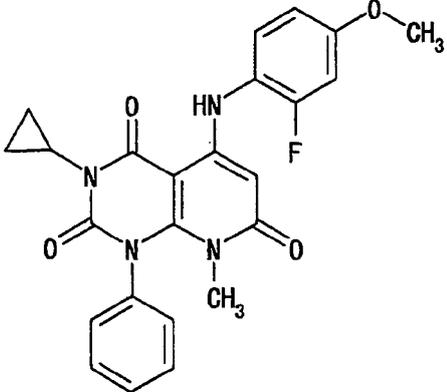
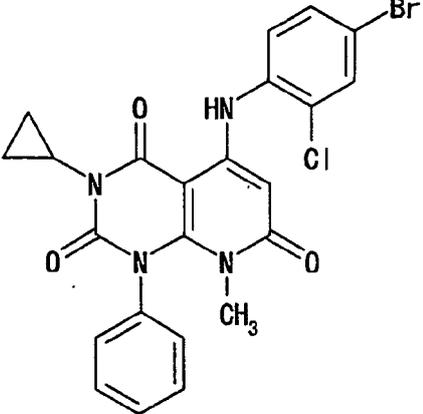
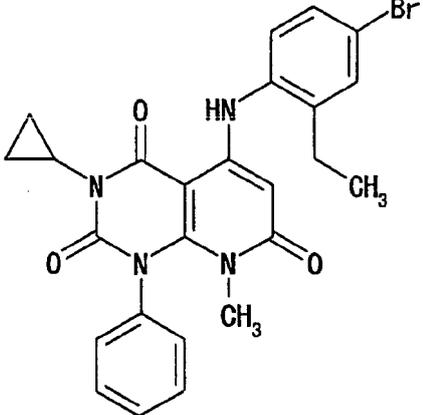
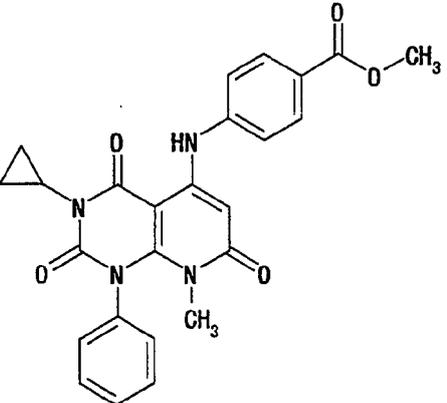
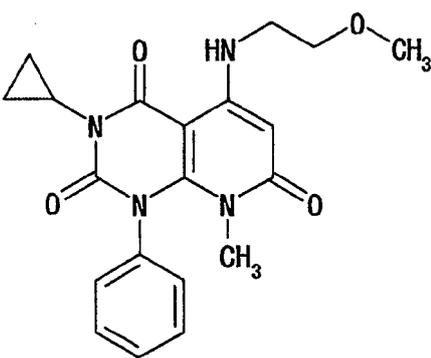
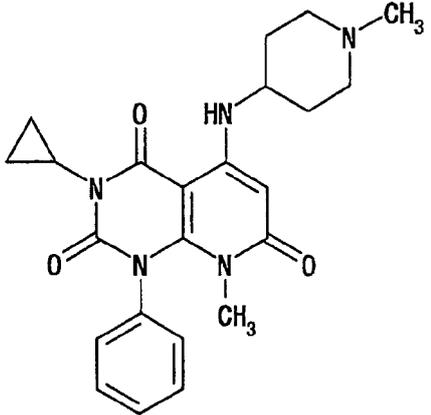
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-175		1-176	
1-177		1-178	
1-179		1-180	

Tabla 1-31

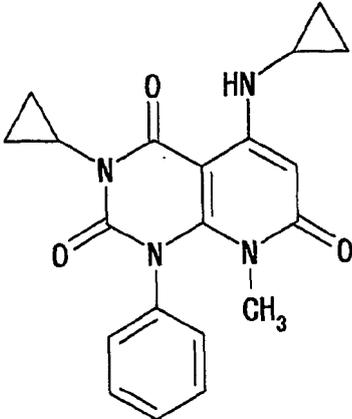
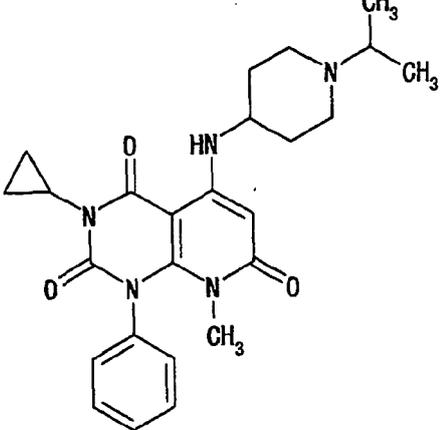
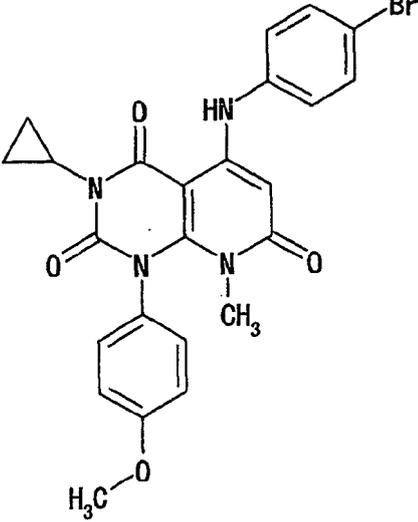
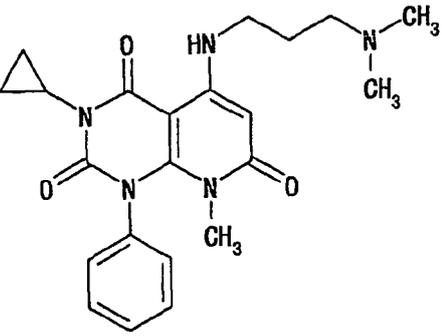
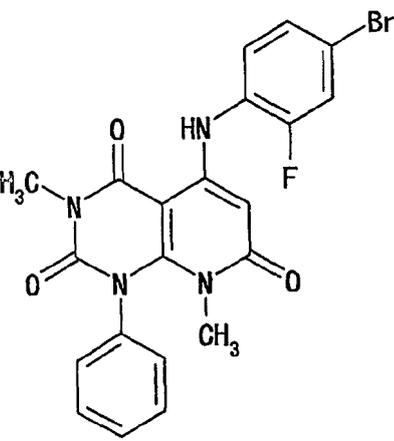
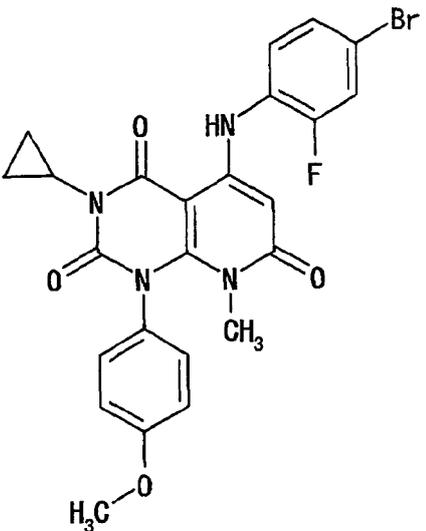
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-181		1-182	
1-183		1-184	
1-185		1-186	

Tabla 1-32

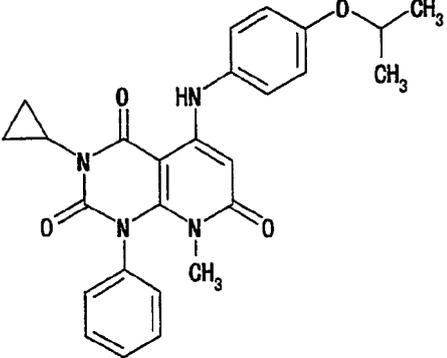
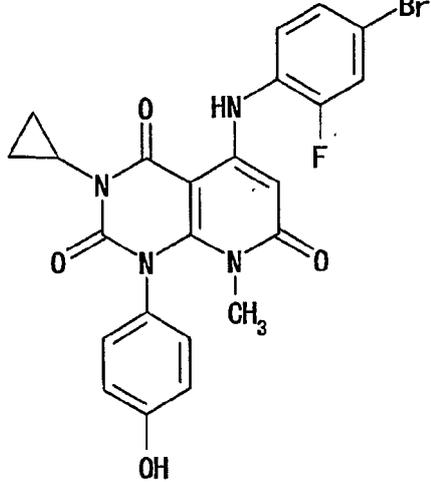
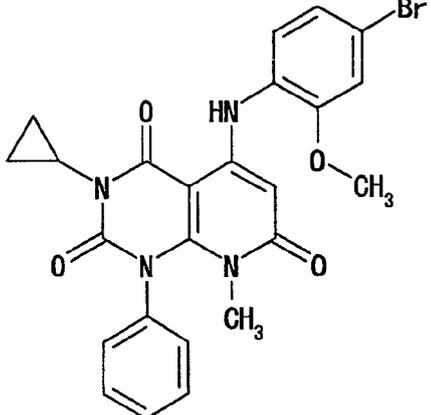
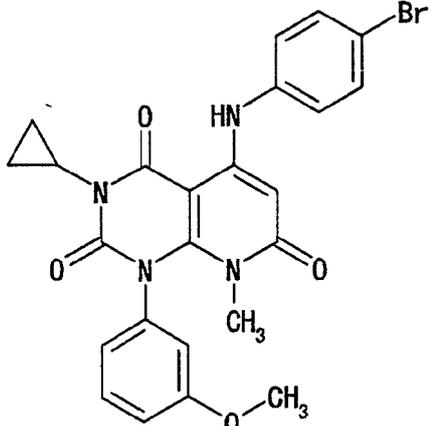
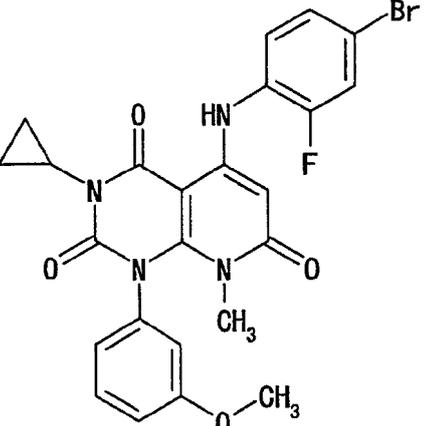
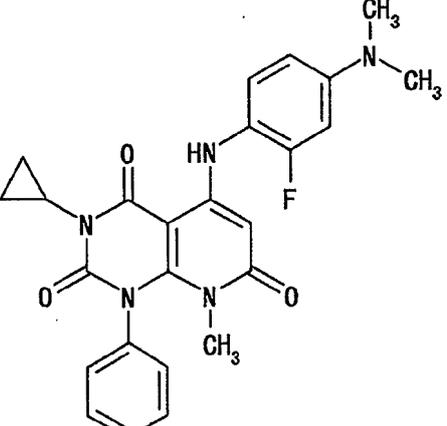
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-187		1-188	
1-189		1-190	
1-191		1-192	

Tabla 1-33

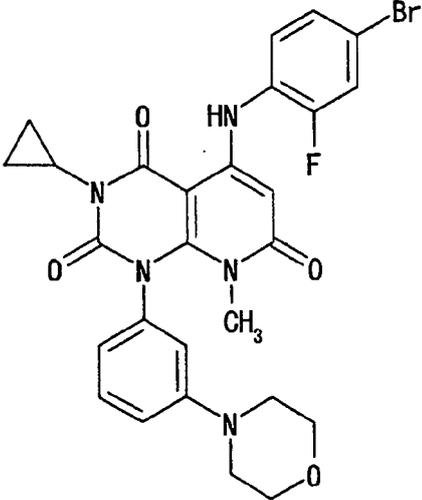
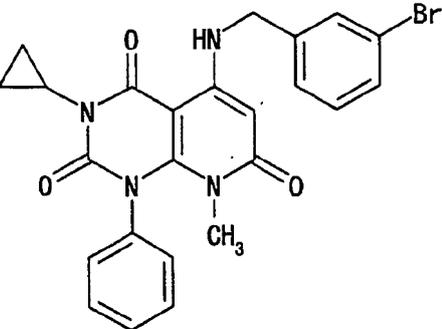
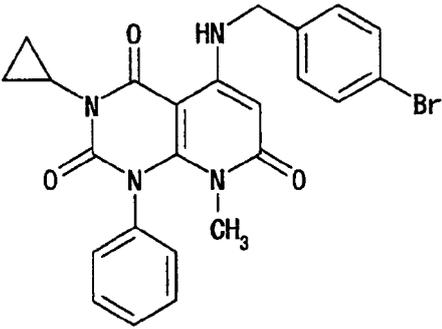
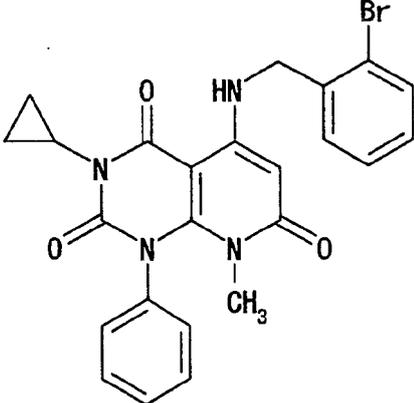
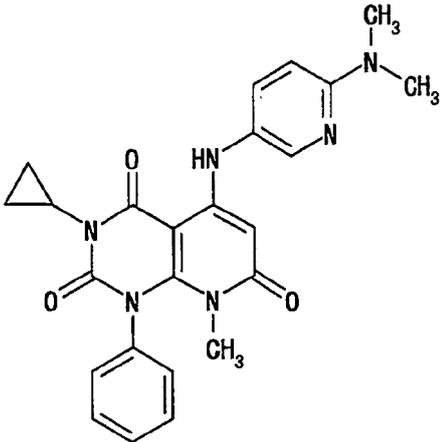
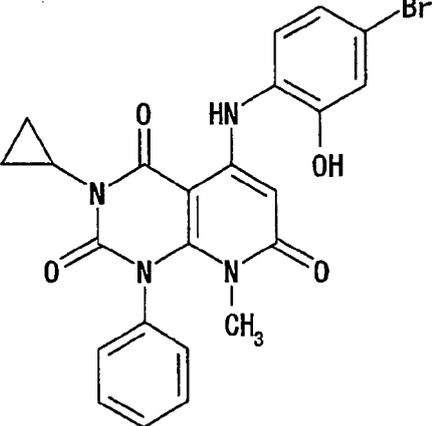
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-193		1-194	
1-195		1-196	
1-197		1-198	

Tabla 1-34

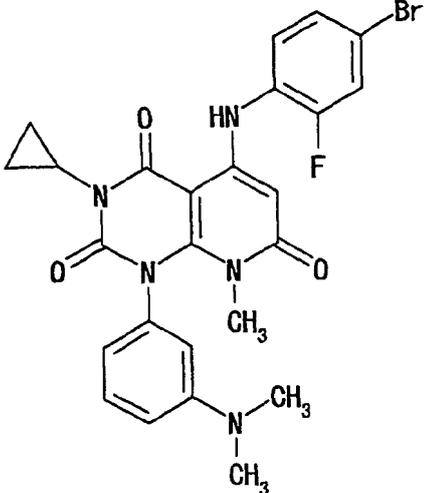
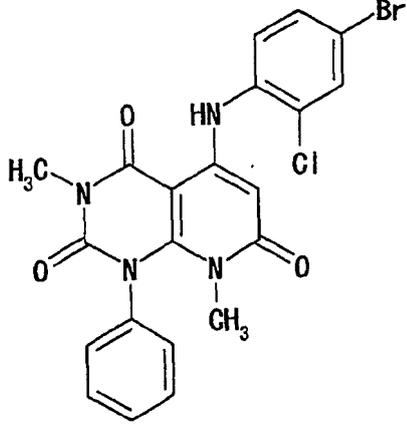
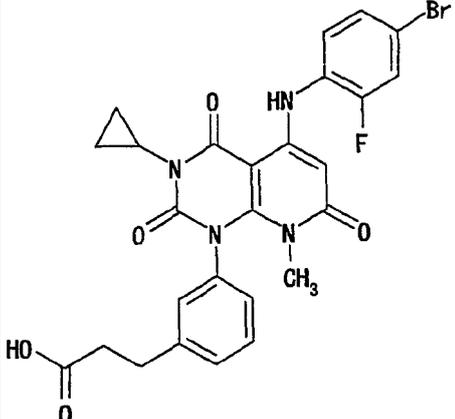
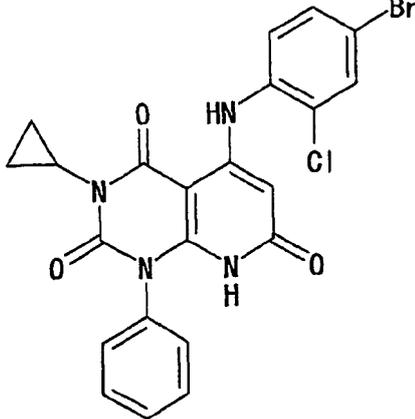
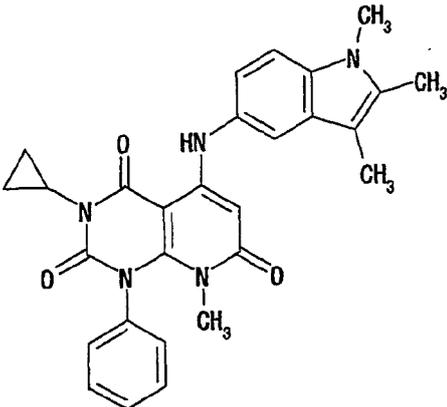
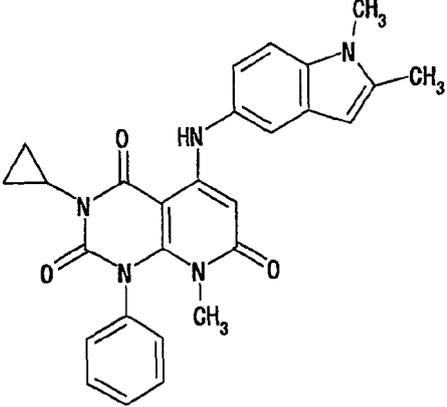
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-199		1-200	
1-201		1-202	
1-203		1-204	

Tabla 1-35

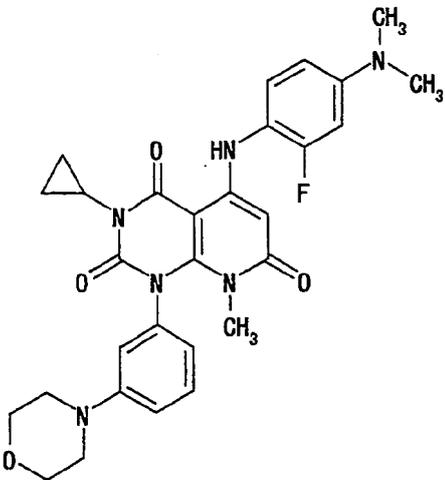
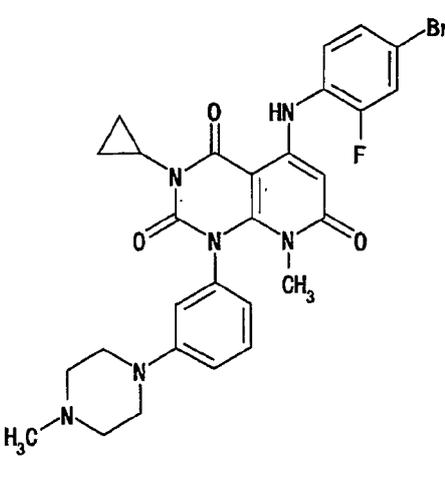
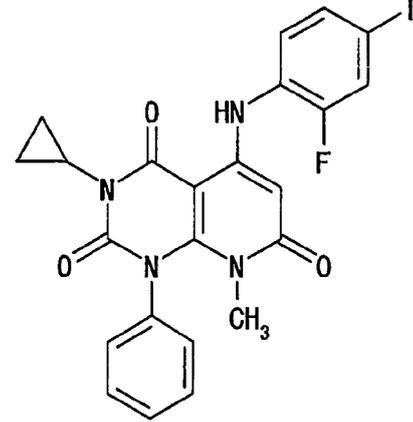
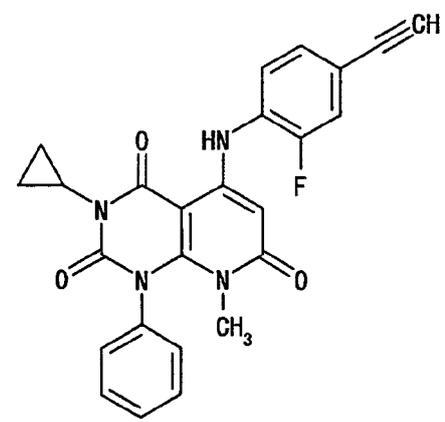
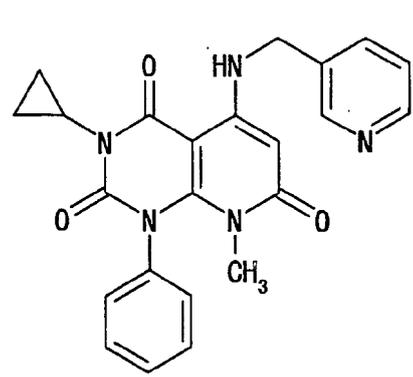
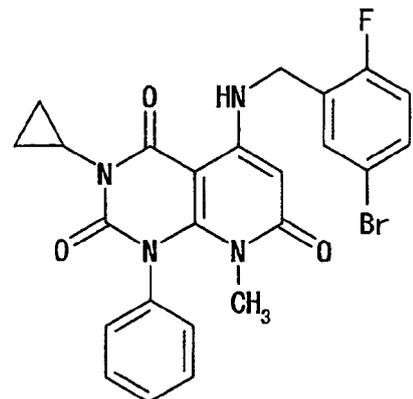
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-205		1-206	
1-207		1-208	
1-209		1-210	

Tabla 1-36

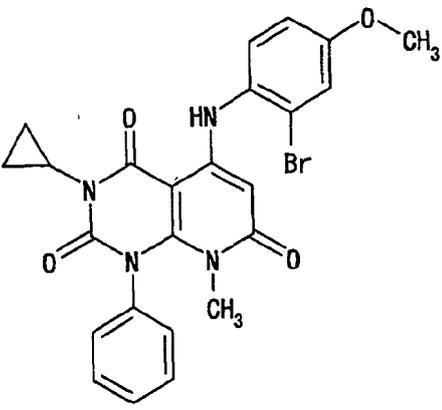
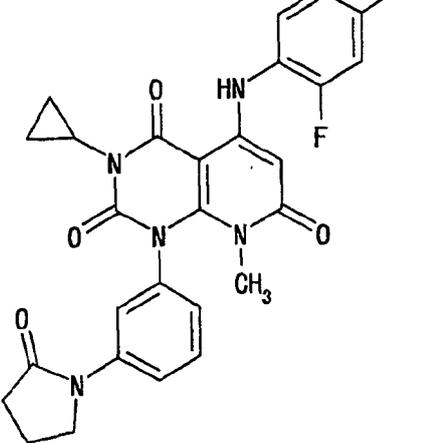
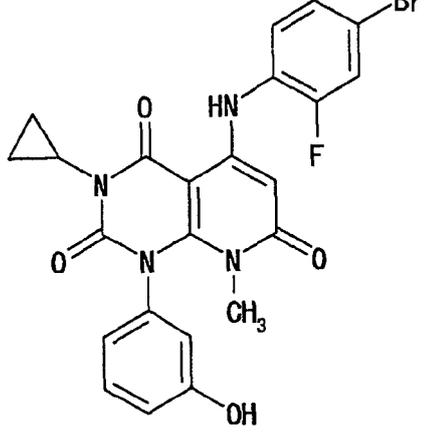
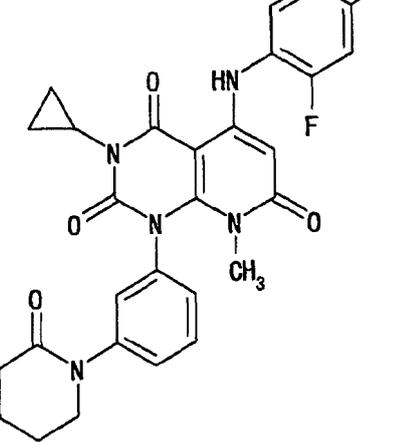
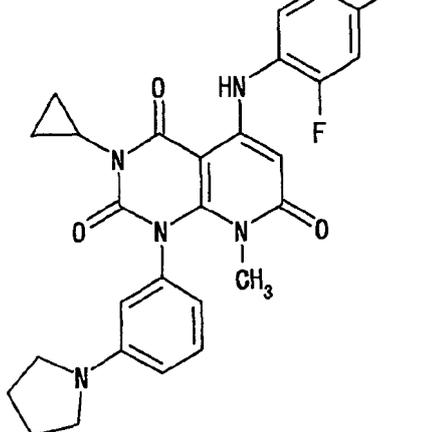
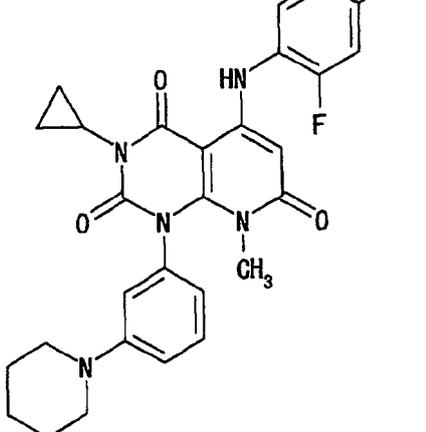
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-211		1-212	
1-213		1-214	
1-215		1-216	

Tabla 1-37

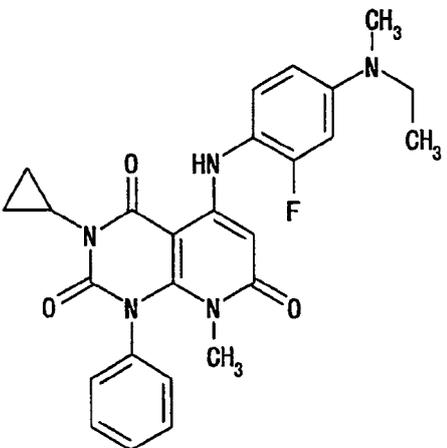
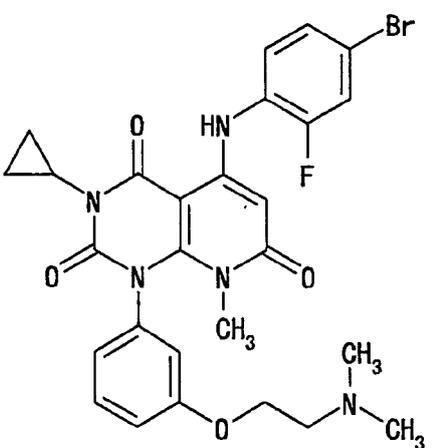
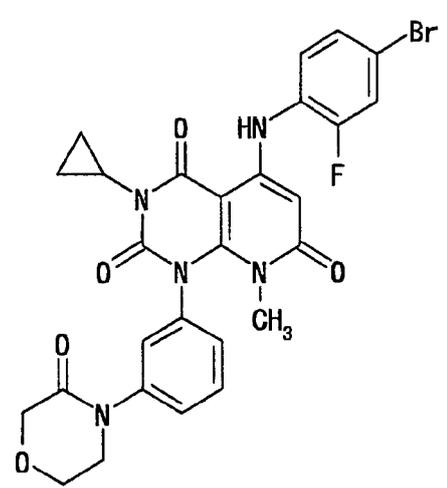
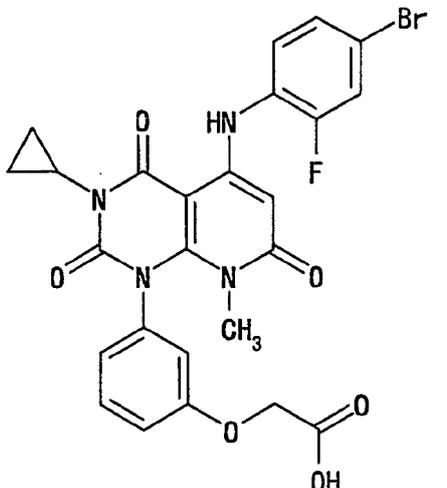
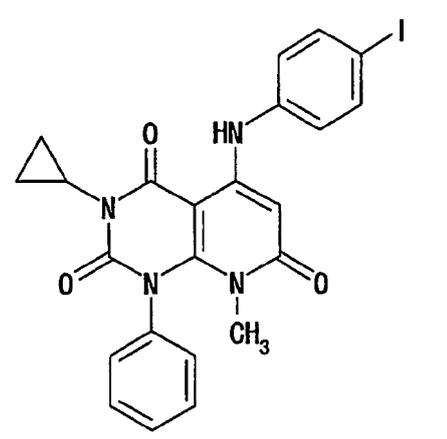
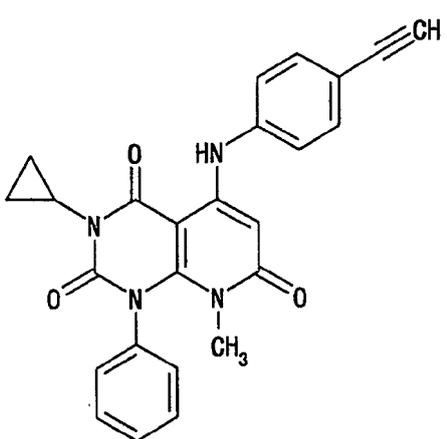
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-217		1-218	
1-219		1-220	
1-221		1-222	

Tabla 1-38

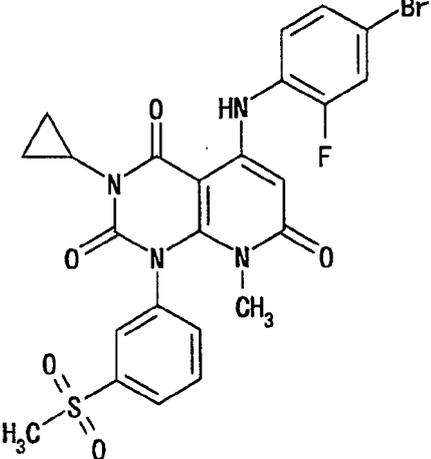
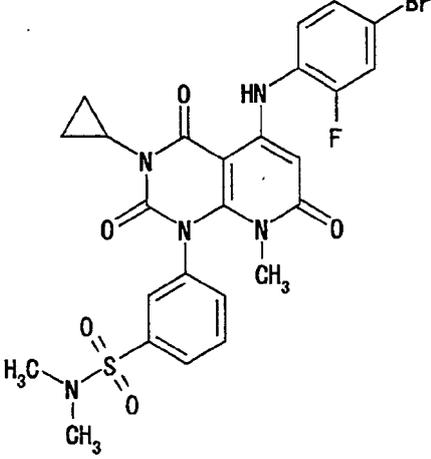
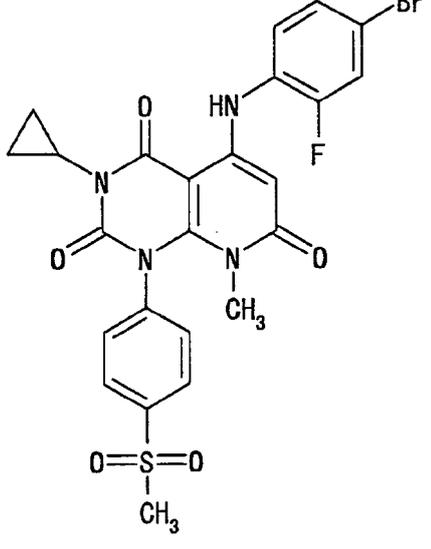
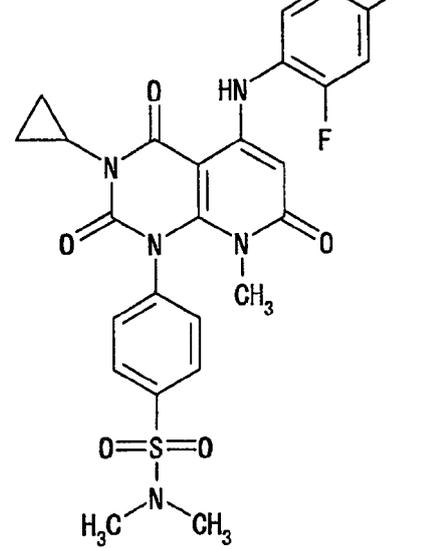
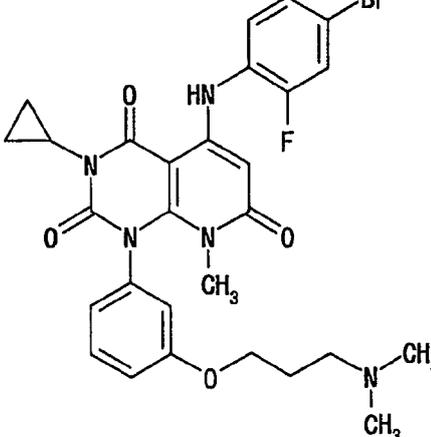
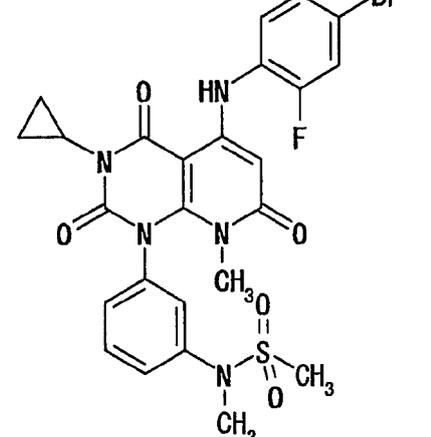
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-223		1-224	
1-225		1-226	
1-227		1-228	

Tabla 1-39

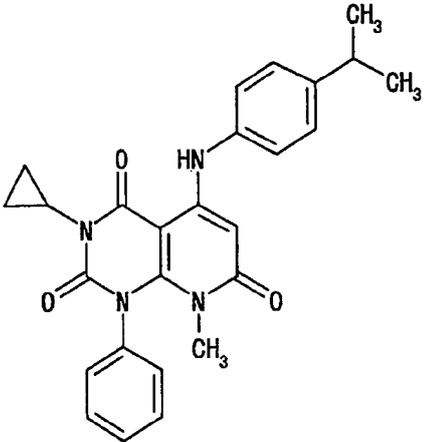
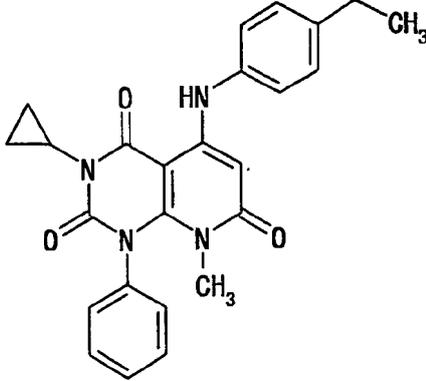
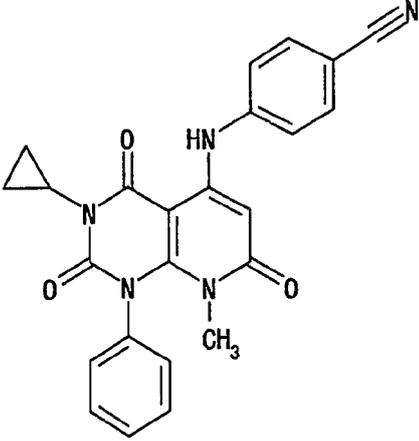
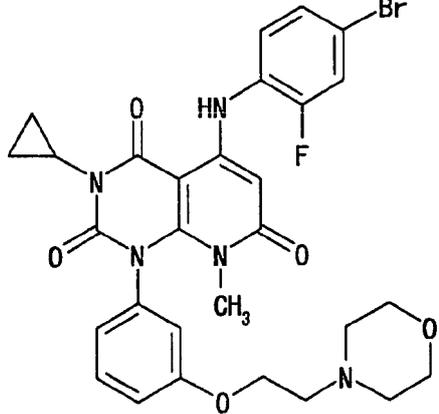
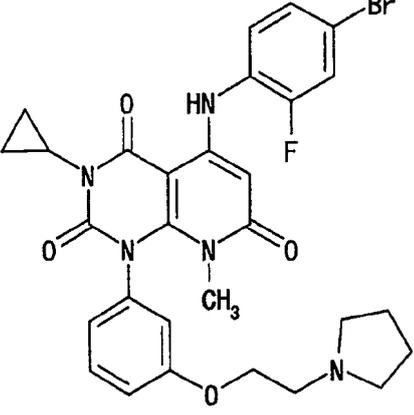
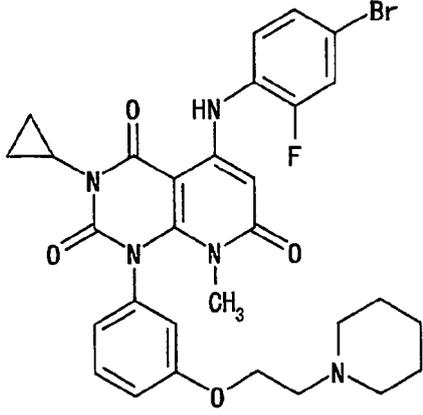
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-229		1-230	
1-231		1-232	
1-233		1-234	

Tabla 1-40

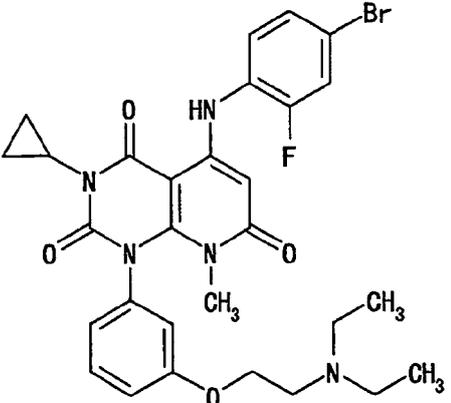
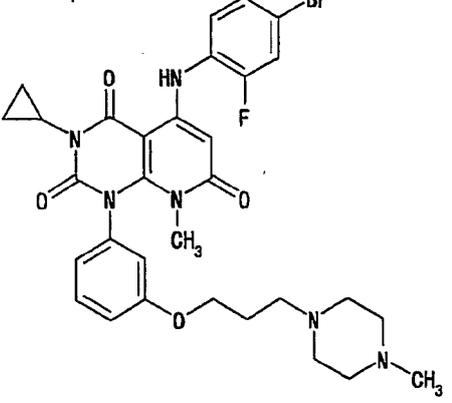
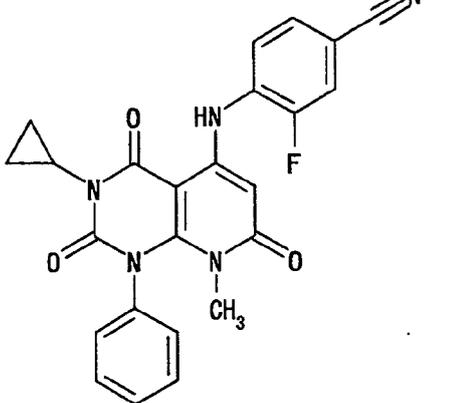
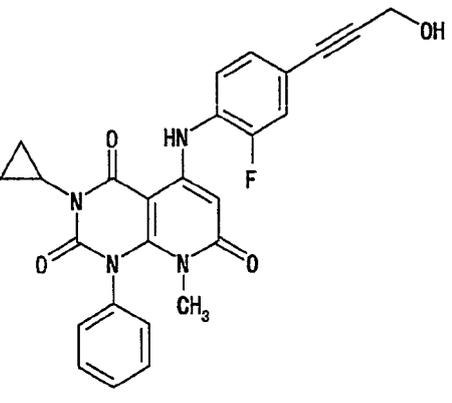
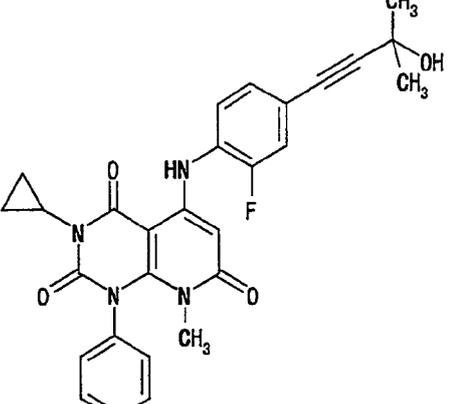
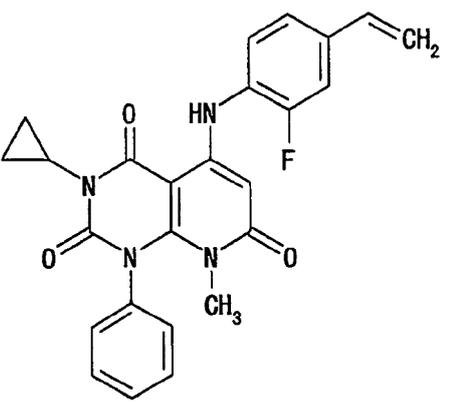
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-235		1-236	
1-237		1-238	
1-239		1-240	

Tabla 1-41

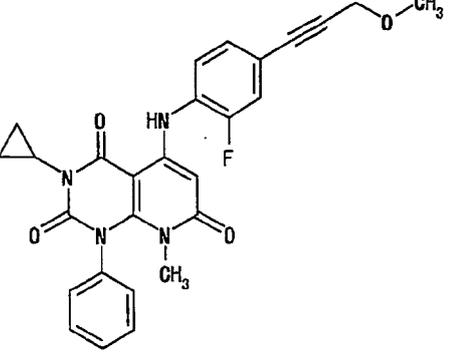
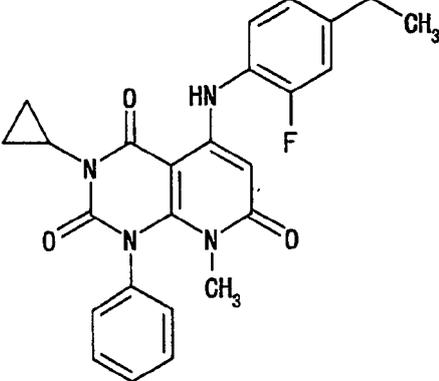
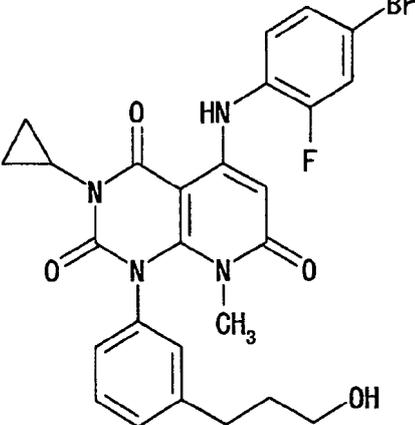
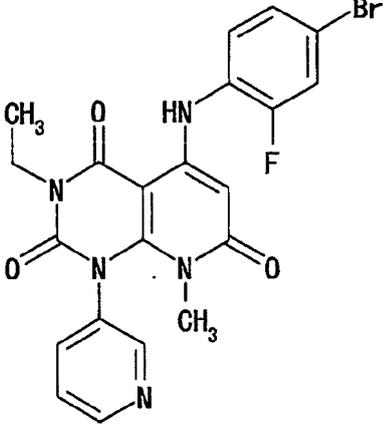
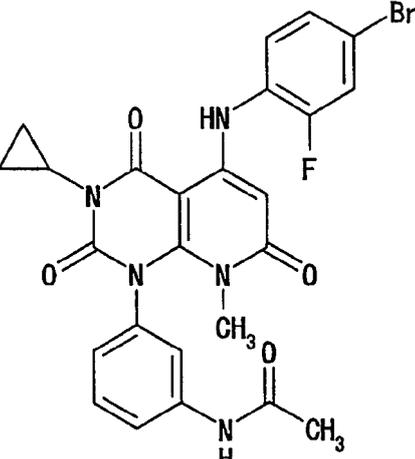
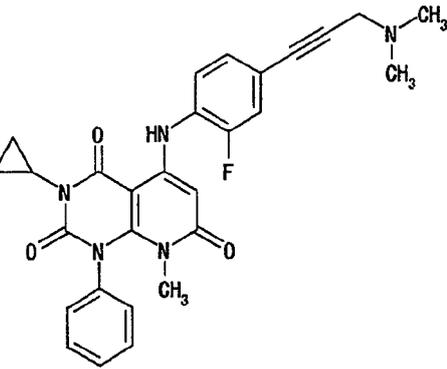
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-241		1-242	
1-243		1-244	
1-245		1-246	

Tabla 1-42

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-247		1-248	
1-249		1-250	
1-251		1-252	

Tabla 1-43

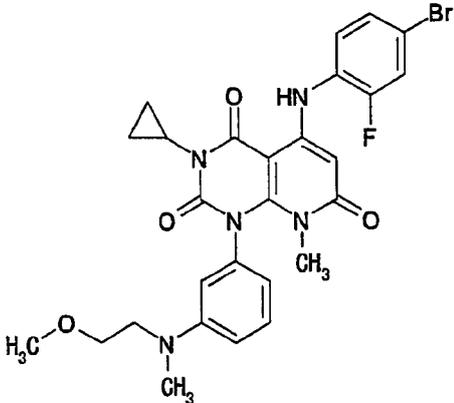
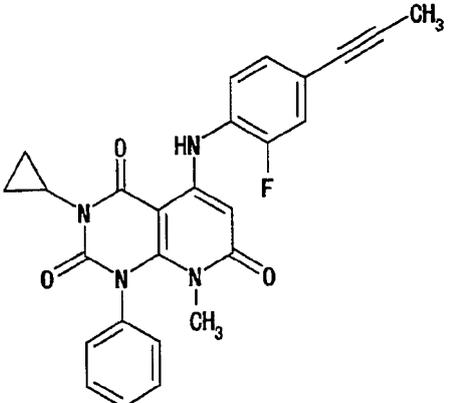
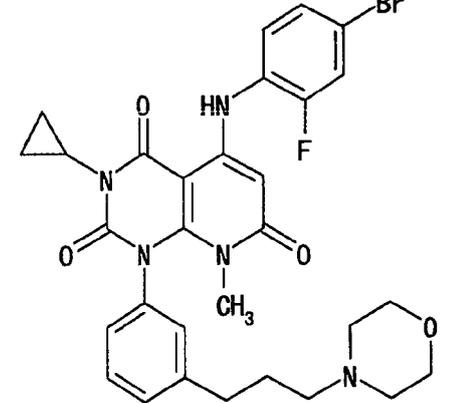
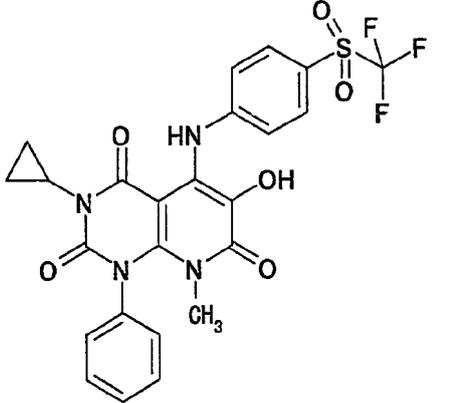
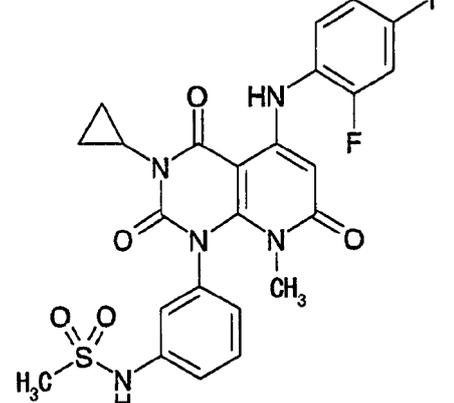
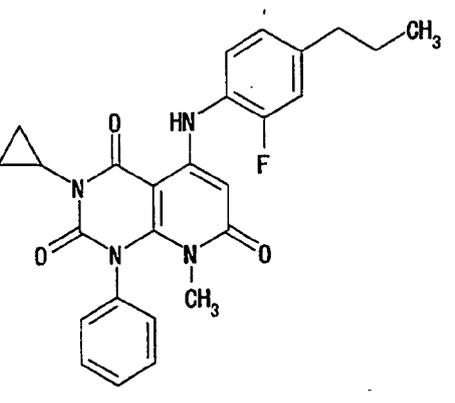
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-253		1-254	
1-255		1-256	
1-257		1-258	

Tabla 1-44

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-259		1-260	
1-261		1-262	
1-263		1-264	

Tabla 1-45

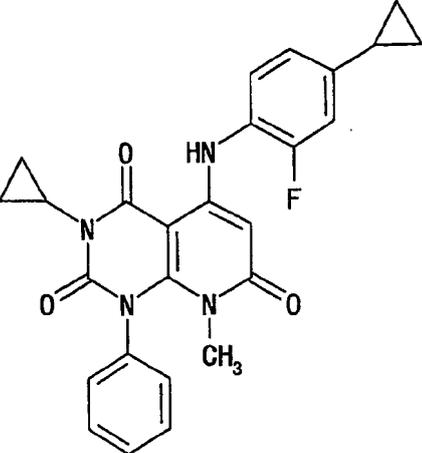
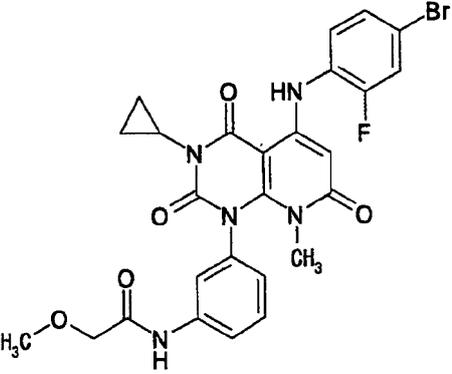
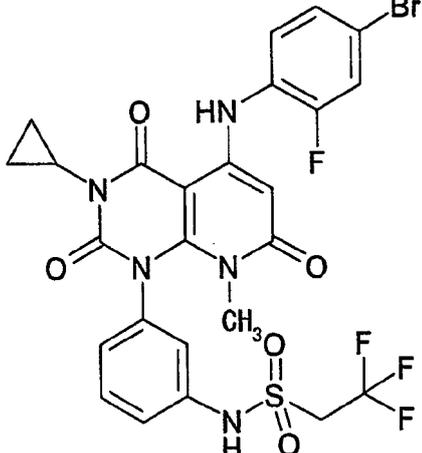
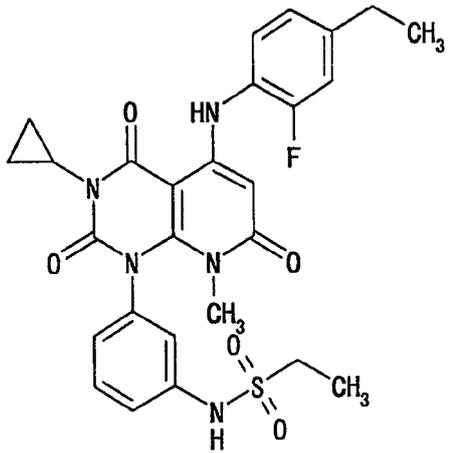
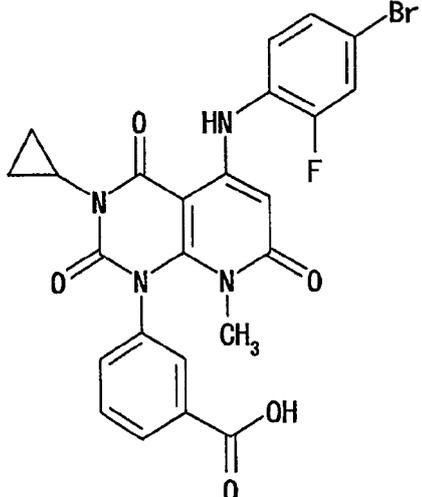
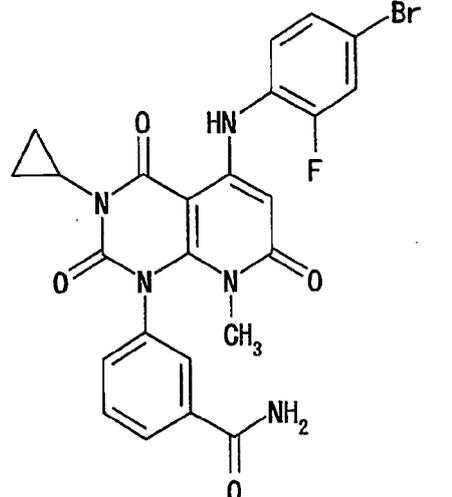
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-265		1-266	
1-267		1-268	
1-269		1-270	

Tabla 1-46

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-271		1-272	
1-273		1-274	
1-275		1-276	

Tabla 1-47

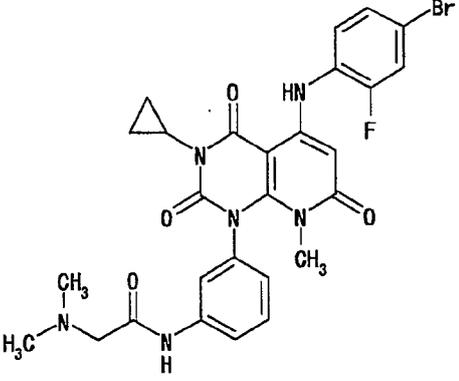
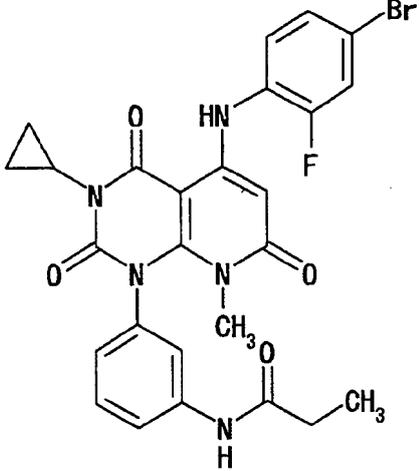
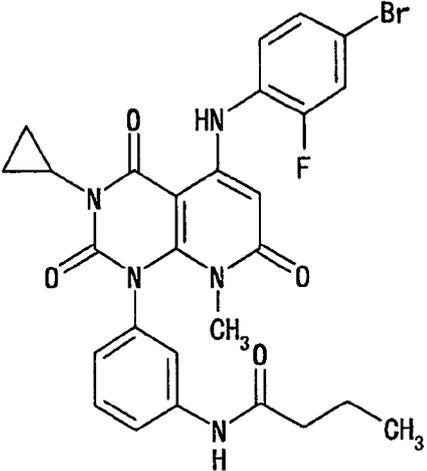
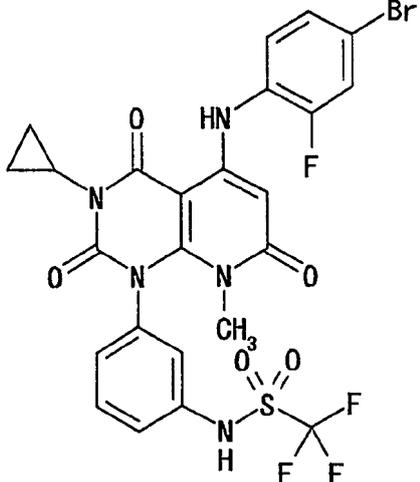
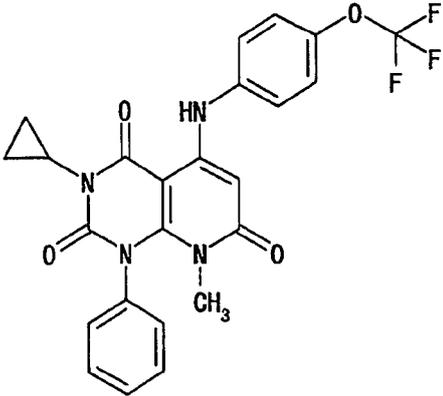
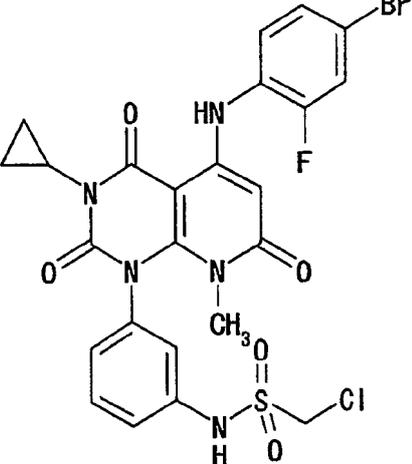
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-277		1-278	
1-279		1-280	
1-281		1-282	

Tabla 1-48

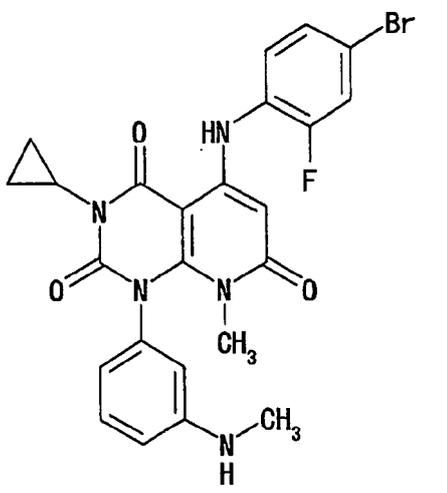
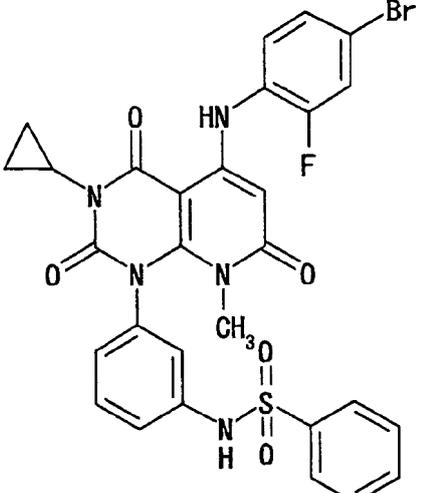
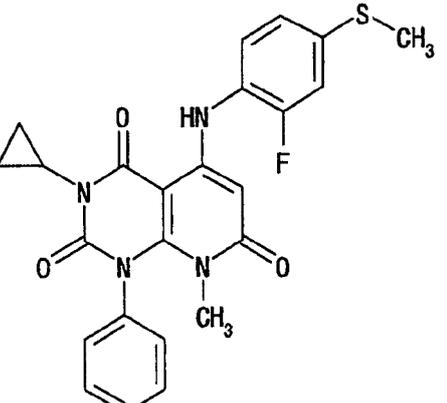
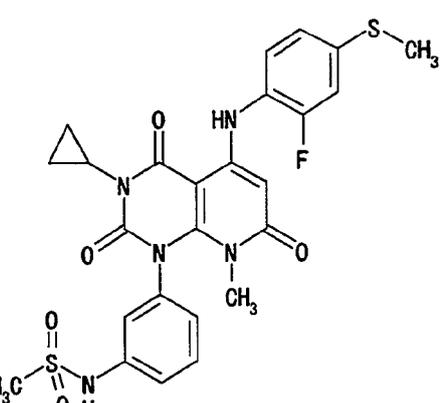
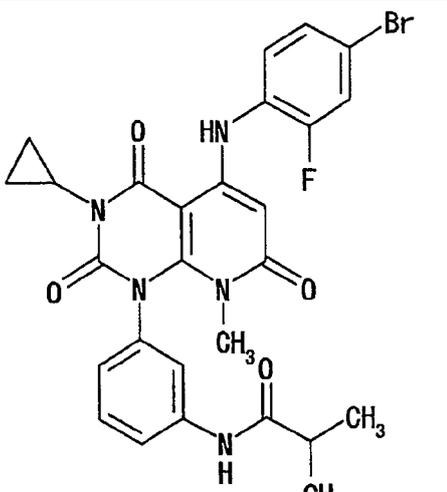
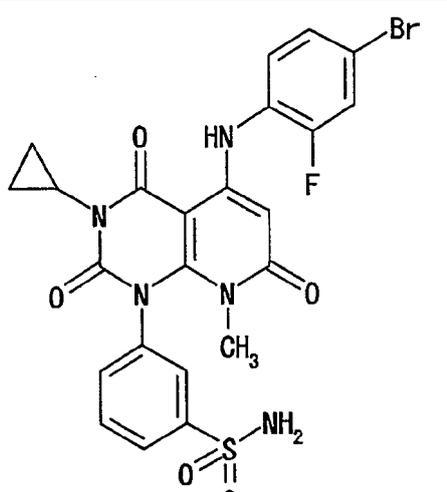
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-283		1-284	
1-285		1-286	
1-287		1-288	

Tabla 1-49

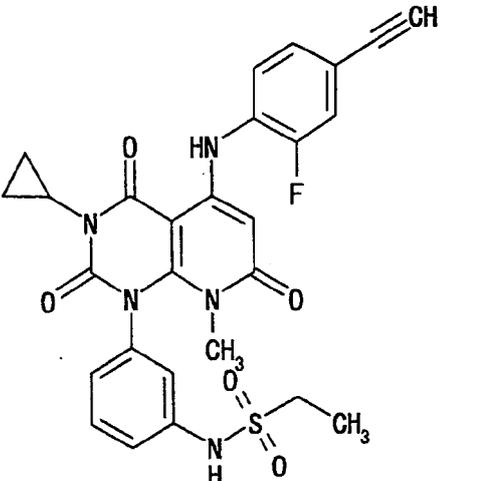
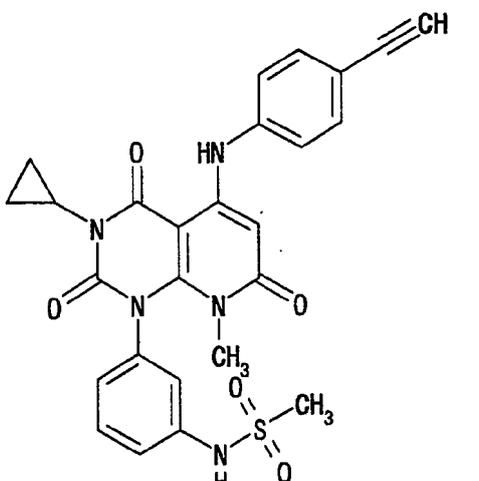
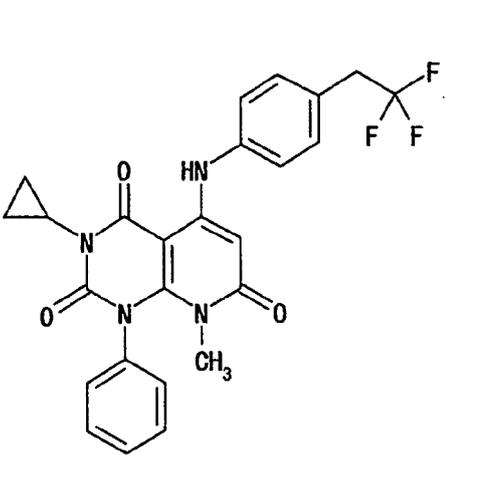
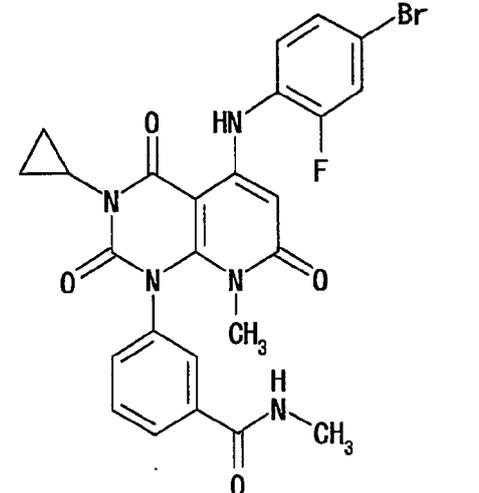
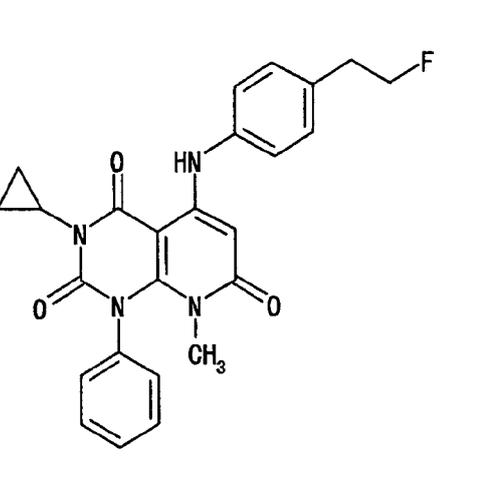
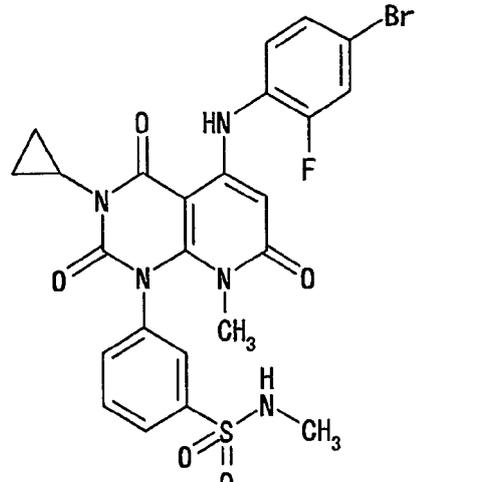
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-289		1-290	
1-291		1-292	
1-293		1-294	

Tabla 1-50

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-295		1-296	
1-297		1-298	
1-299		1-300	

Tabla 1-51

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-301		1-302	
1-303		1-304	
1-305		1-306	

Tabla 1-52

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-307		1-308	
1-309		1-310	
1-311		1-312	

Tabla 1-53

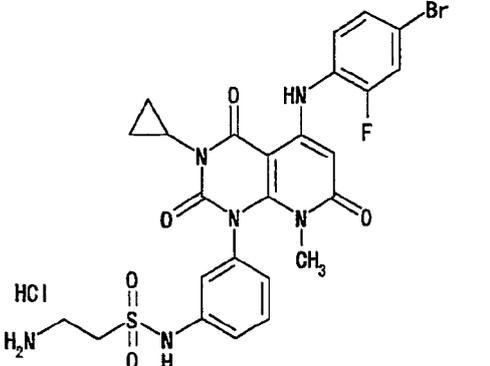
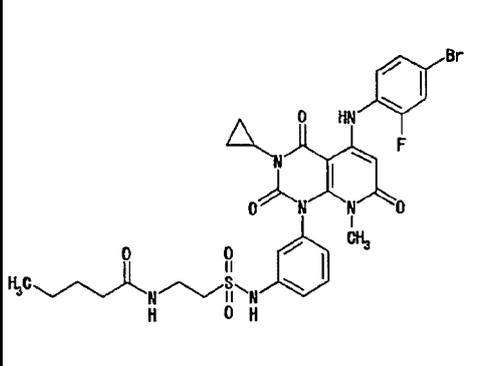
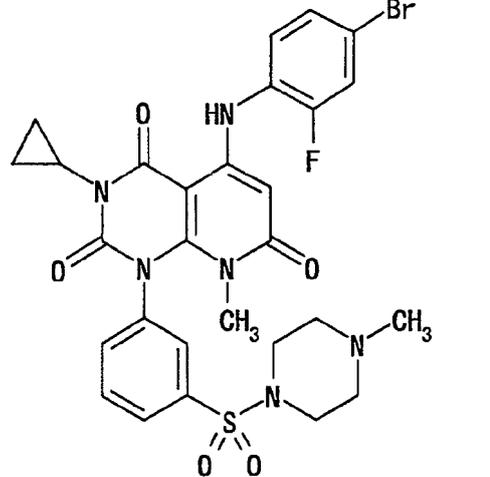
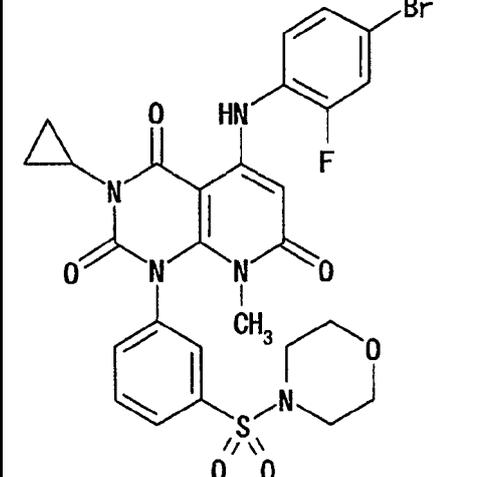
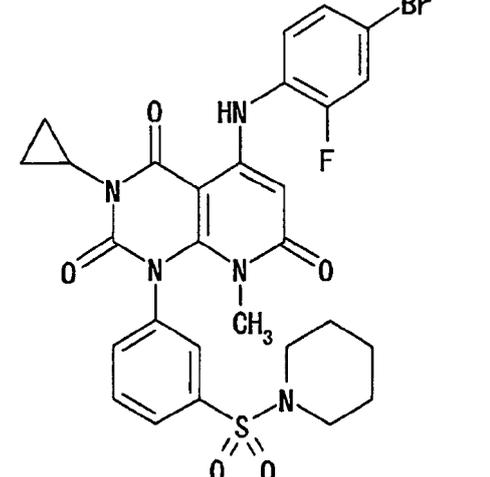
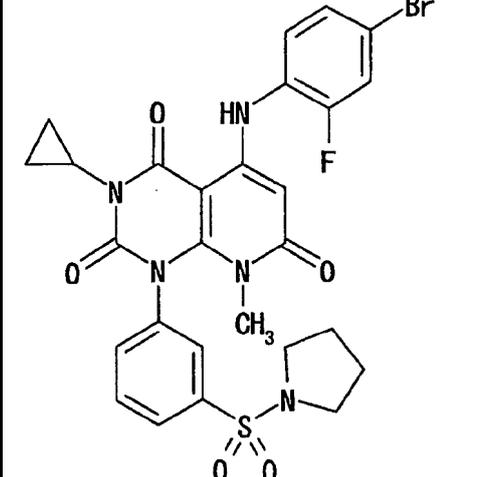
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-313		1-314	
1-315		1-316	
1-317		1-318	

Tabla 1-54

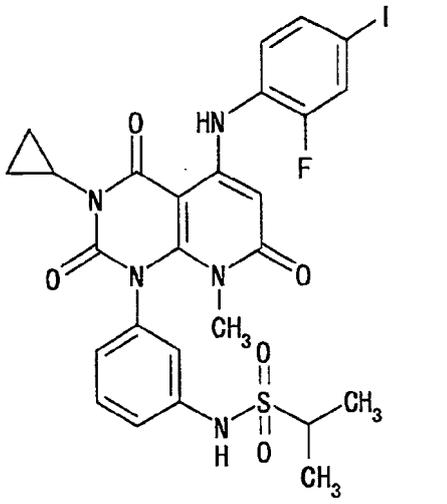
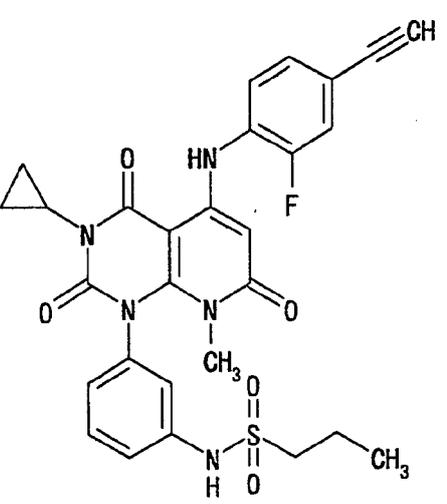
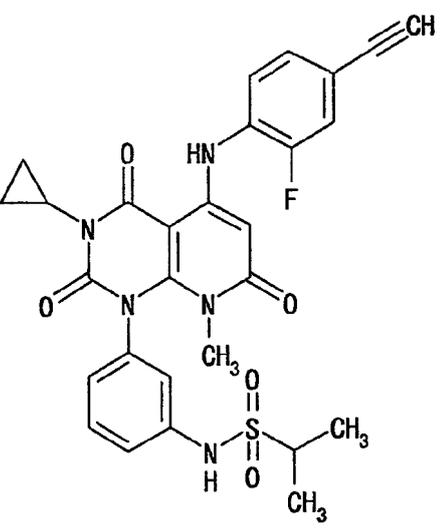
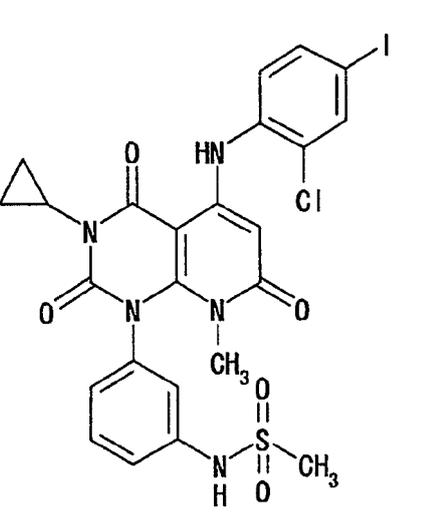
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-319		1-320	
1-321		1-322	

Tabla 1-55

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-323		1-324	
1-325		1-326	
1-327		1-328	

Tabla 1-56

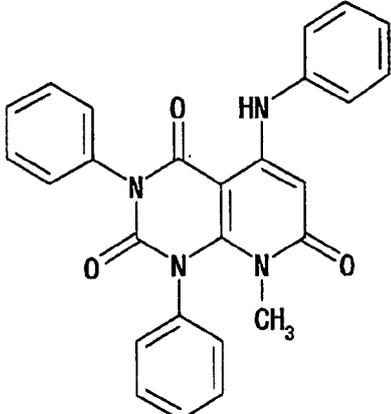
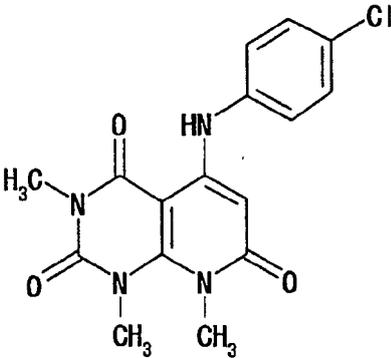
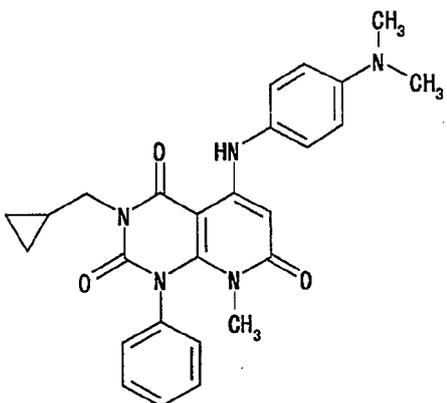
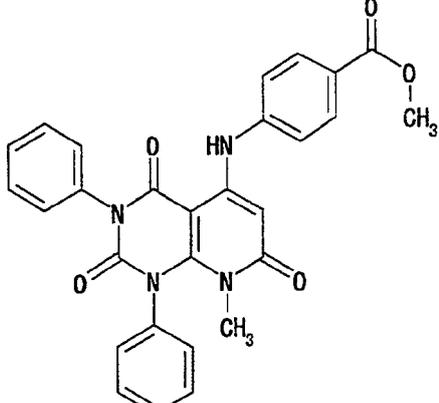
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-329		1-330	
1-331		1-332	

Tabla 1-57

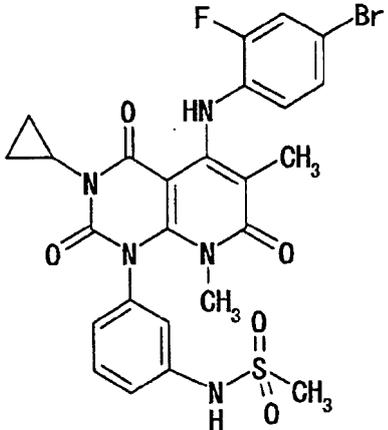
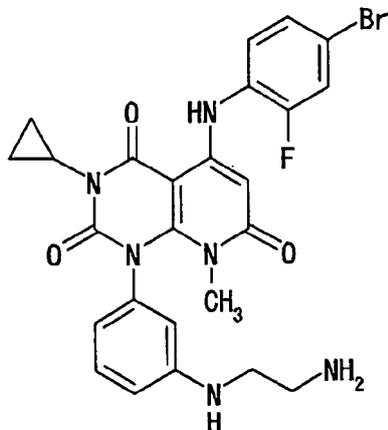
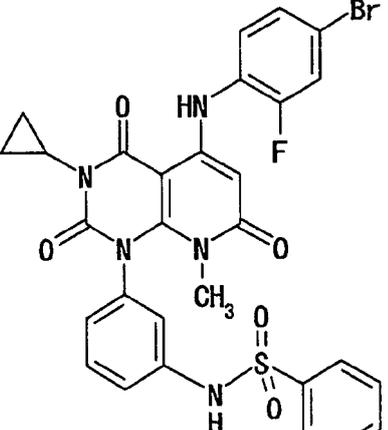
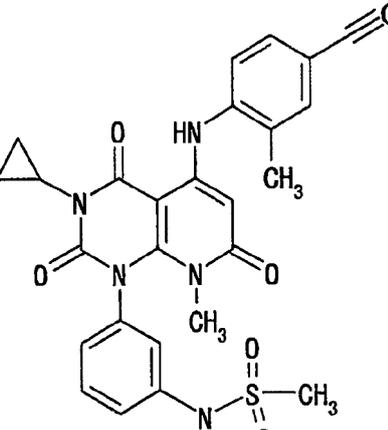
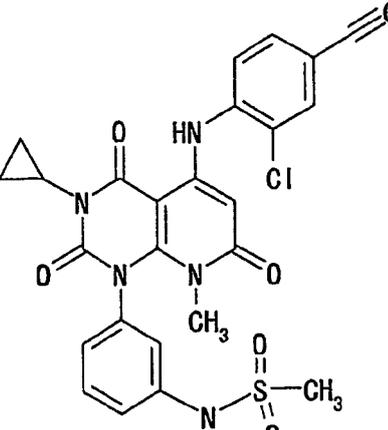
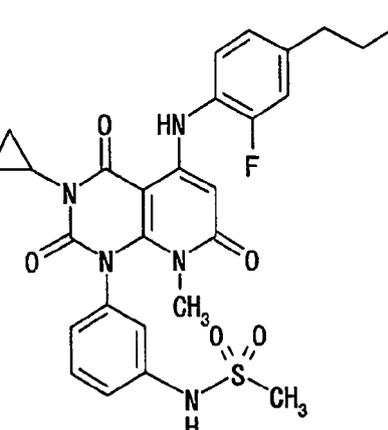
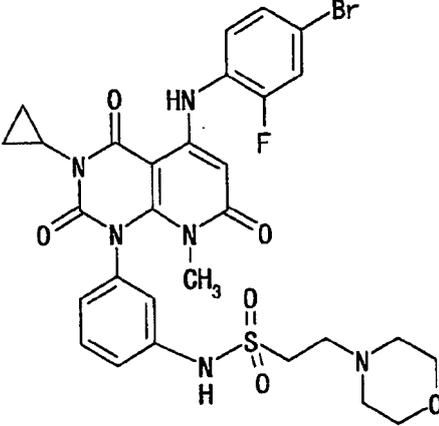
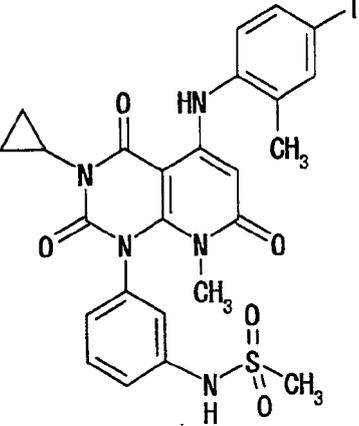
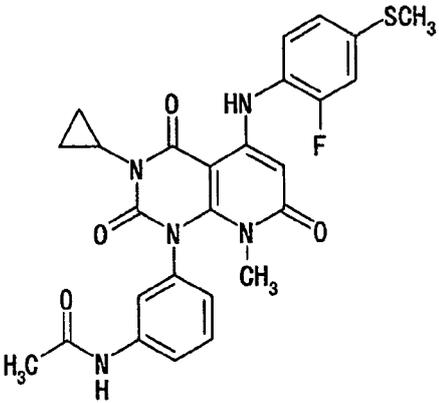
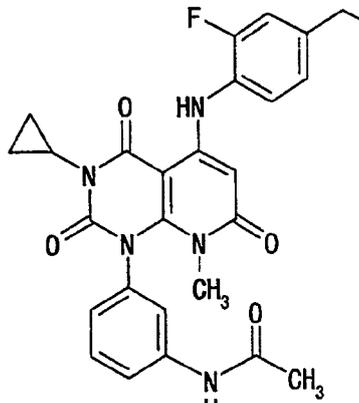
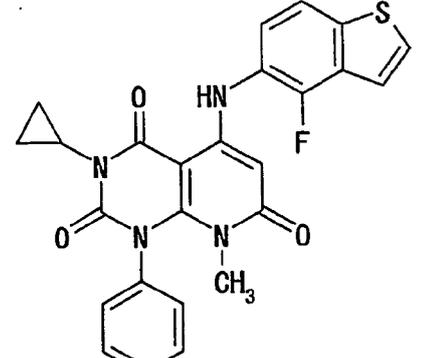
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-333		1-334	
1-335		1-336	
1-337		1-338	

Tabla 1-58

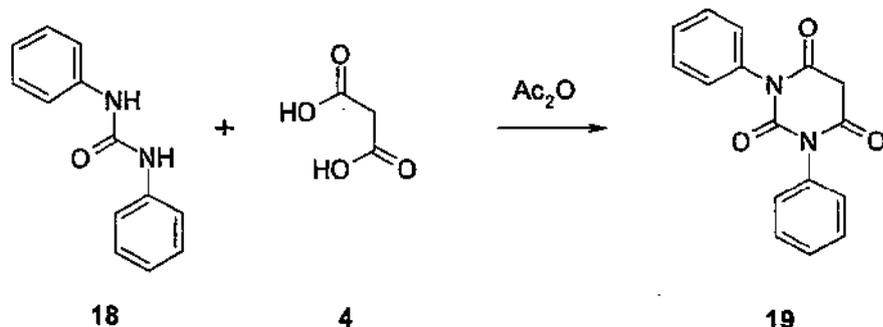
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
1-339		1-340	
1-341		1-342	
1-343			

**Ejemplo 2-1**

Síntesis de 5-(4-clorofenilamino)-8-metil-1,3-difenil-1H,8H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona

**Etapa 1** Síntesis de 1,3-difenilpirimidina-2,4,6-triona

5

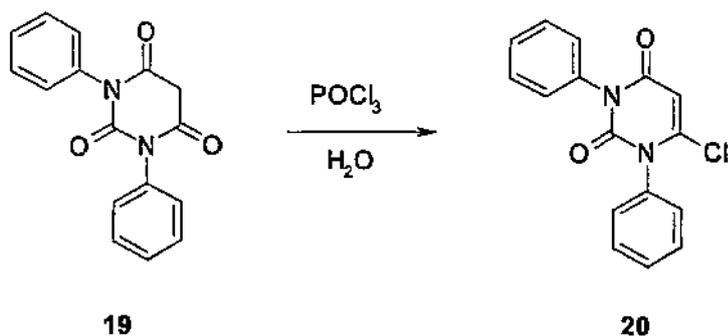


Se añadió anhídrido acético (290 ml) a 1,3-difenilurea **18** (148 g), se añadió ácido malónico **4** (81,6 g) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 h. La mezcla se agitó a 100°C durante 1,5 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol (500 ml), y la mezcla se agitó a 90°C. Cuando la mezcla se enfrió a 40°C, los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y se secaron para dar la 1,3-difenilpirimidina-2,4,6-triona **19** (78,0 g, rendimiento de 40%).

10

**Etapa 2** Síntesis de 6-cloro-1,3-difenil-1H-pirimidina-2,4-diona

15



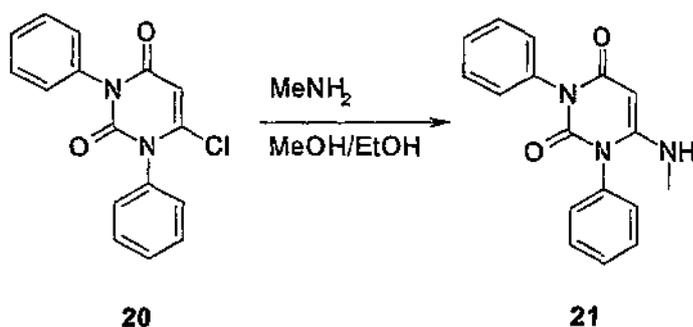
A la 1,3-difenilpirimidina-2,4,6-triona **19** (78,0 g) obtenida en la Etapa 1 se le añadió agua (16 ml). Se añadió oxiclورو de fósforo (422 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 50 min. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 3 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió agua enfriada con hielo en pequeñas porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera e hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico anhidro se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 3:2) para dar la 6-cloro-1,3-difenil-1H-pirimidina-2,4-diona **20** (61,5 g, rendimiento de 74%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

20

25

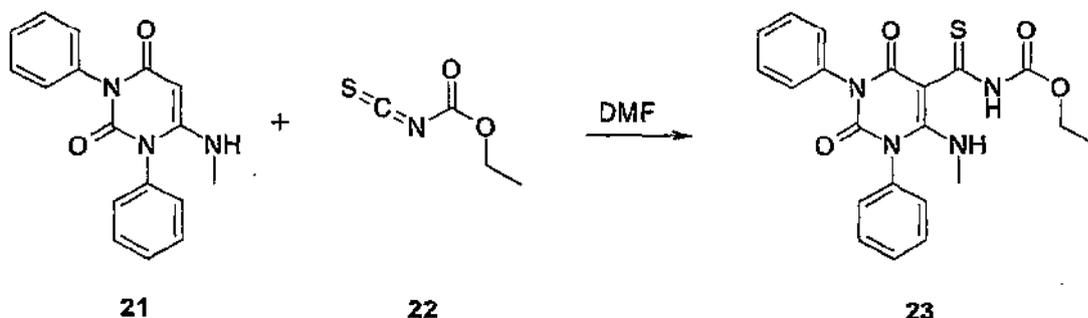
**Etapa 3** Síntesis de 6-metilamino-1,3-difenil-1H-pirimidina-2,4-diona

30



De la misma forma que en la Etapa 4 del Ejemplo 1-1 y usando la 6-cloro-1,3-difenil-1H-pirimidina-2,4-diona **20** (5,0 g) obtenida en Etapa 2, etanol (25 ml) y una solución al 40% (21,7 ml) de metilamina en metanol, se obtuvo la 6-metilamino-1,3-difenil-1H-pirimidina-2,4-diona **21** (4,42 g, rendimiento de 90%) en forma de cristales incoloros.

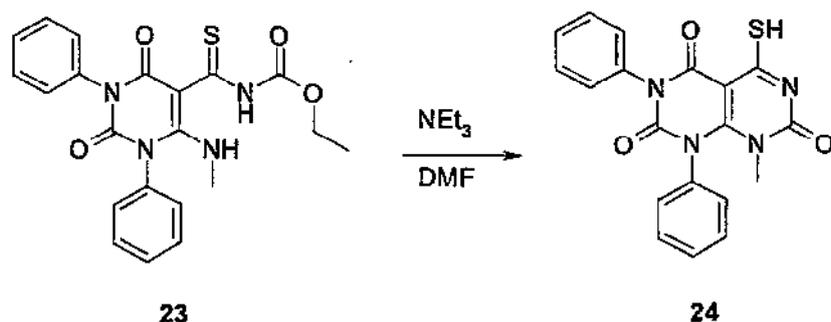
5 **Etapa 4** Síntesis de (6-metilamino-2,4-dioxo-1,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-tiocarbonil)carbamato de etilo



10 A la 6-metilamino-1,3-difenil-1H-pirimidina-2,4-diona **21** (1,18 g) obtenida en la Etapa 3 se le añadió N,N-dimetilformamida (5,9 ml), se añadió formiato isotiocianato de etilo **22** (0,52 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (30 ml) y los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar el (6-metilamino-2,4-dioxo-1,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-tiocarbonil)carbamato de etilo **23** en bruto (1,68 g) en forma de cristales de color amarillo pálido, que se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

15

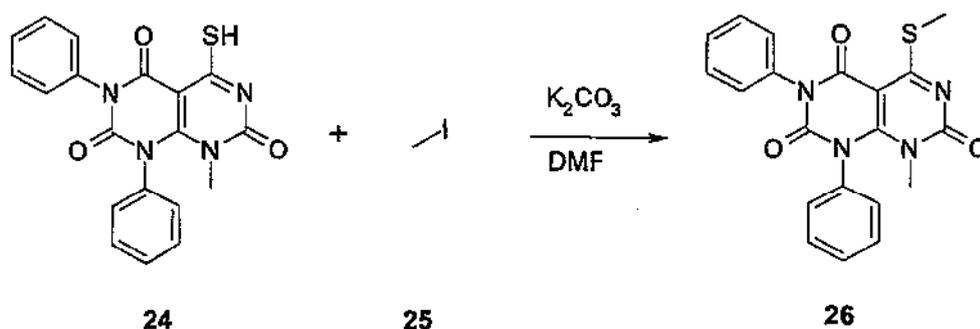
**Etapa 5** Síntesis de 5-mercapto-8-metil-1,3-difenil-1H,8H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona



20 Al (6-metilamino-2,4-dioxo-1,3-difenil-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-tiocarbonil)carbamato de etilo **23** en bruto (1,58 g) obtenido en la Etapa 4 se le añadió N,N-dimetilformamida (8,4 ml), se añadió trietilamina (0,63 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (25 ml), la mezcla se agitó, se añadió ácido clorhídrico 1 N (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar la 5-mercapto-8-metil-1,3-difenil-1H,8H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona **24** en bruto (1,53 g, sobrepeso) en forma de cristales amarillos, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

25

**Etapa 6** Síntesis de 8-metil-5-metilsulfanil-1,3-difenil-1H,8H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona

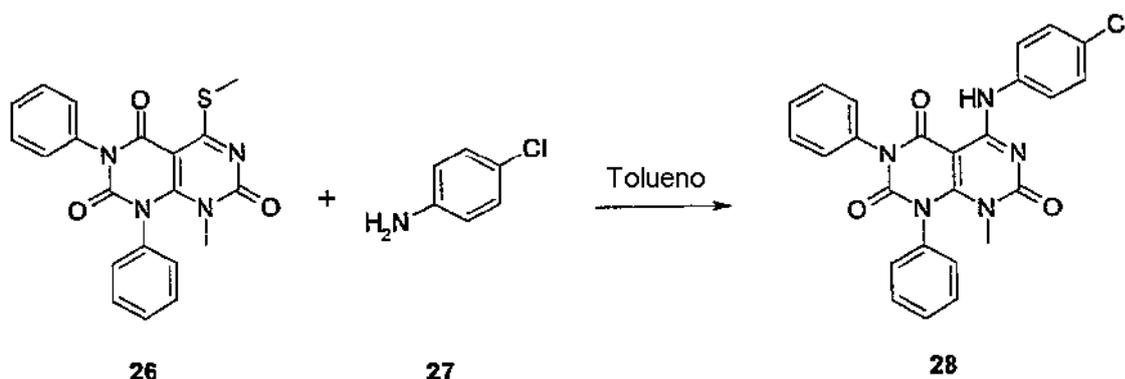


30

A la 5-mercapto-8-metil-1,3-difenil-1H,8H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona **24** en bruto (100 mg) obtenida en la Etapa 5 se le añadió N,N-dimetilformamida (0,5 ml). Se añadieron sucesivamente, en una atmósfera de nitrógeno,

carbonato potásico (44 mg) y yoduro de metilo **25** (20  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico anhidro se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 4:1  $\rightarrow$  3:1) para dar la 8-metil-5-metilsulfanil-1,3-difenil-1H,8H-pirido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona **26** (91 mg, rendimiento de 89%) en forma de cristales de color pardo.

**Etapas 7** Síntesis de 5-(4-clorofenilamino)-8-metil-1,3-difenil-1H,8H-pirido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona



A la 8-metil-5-metilsulfanil-1,3-difenil-1H,8H-pirido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona **26** (149 mg) obtenida en la Etapa 6 se le añadió tolueno (2 ml), se añadió 4-cloroanilina **27** (97 mg), y la mezcla se agitó a reflujo durante 3,5 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar la 5-(4-clorofenilamino)-8-metil-1,3-difenil-1H,8H-pirido[4,5-d]pirimidina-2,4,7-triona **28** (94 mg, rendimiento de 53%) en forma de cristales incoloros.

MS ESI m/e: 472 (M+H), 470 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,68 (s, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,41-7,61 (m, 10H), 7,80-7,87 (m, 2H), 11,34 (s, 1H).

### Ejemplo 2-2

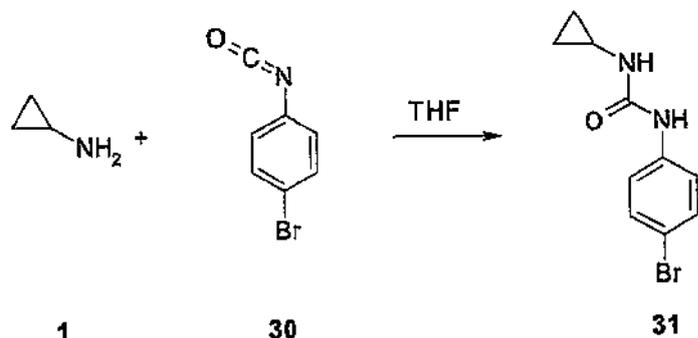
Los compuestos del Ejemplo 2-2 se obtuvieron de la misma forma que en el Ejemplo 2-1. Las formas estructurales de los mismos se muestran en la Tabla 2-1 con el Ejemplo 2-1.

**Tabla 2-1**

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
2-1		2-2	

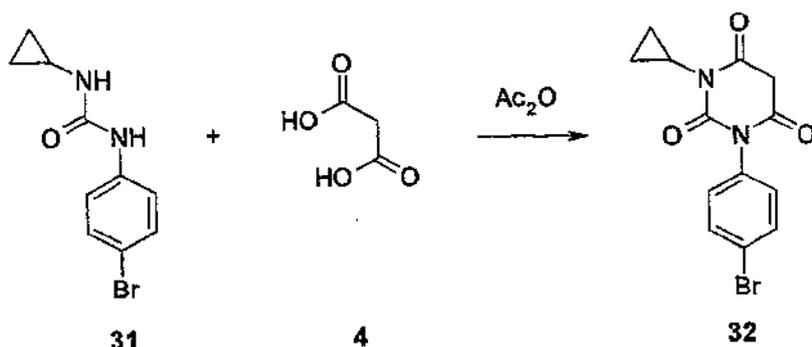
### Ejemplo 3-1

Síntesis de 5-(4-bromofenilamino)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-1-fenilamino-1H,6H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7-triona

**Etapa 1** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropilurea

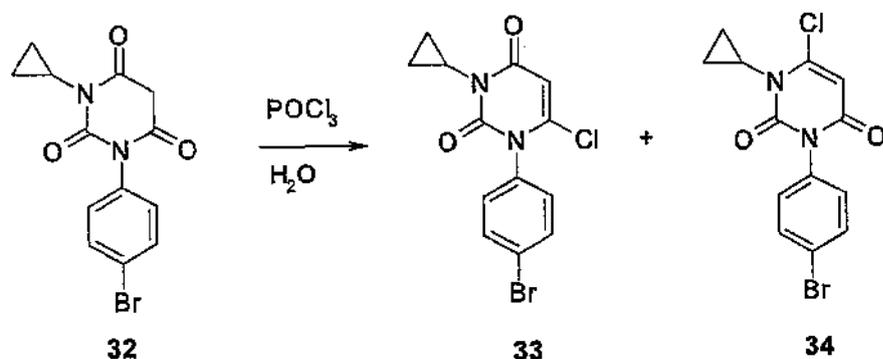
5 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió tetrahidrofurano (80 ml) a isocianato de 4-bromofenilo **30** (10,0 g), y se añadió gota a gota una solución de ciclopropilamina **1** (3,17 g) en tetrahidrofurano (20 ml) con agitación y con refrigeración con hielo. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico-hexano [1:1 (relación de volumen), 100 ml] y, después de agitar, los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropilurea **31** (12,9 g, exceso) en forma de cristales incoloros, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

10

**Etapa 2** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropilpirimidina-2,4,6-triona

15 A la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropilurea **31** (12,9 g) obtenida en la Etapa 1 se le añadió anhídrido acético (25,8 ml), se añadió ácido malónico **4** (5,79 g) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de agitar, al residuo se le añadió éter dietílico-etanol [4:1 (proporción en volumen), 100 ml], los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropilpirimidina-2,4,6-triona **32** (11,9 g, rendimiento de 73%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

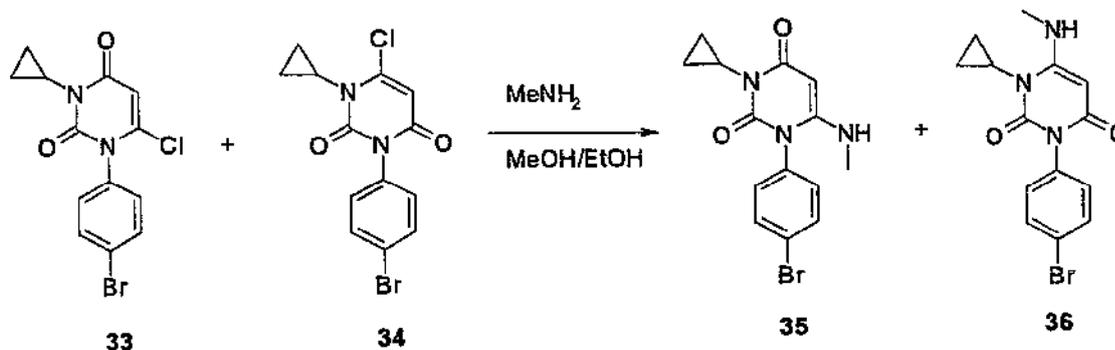
20

**Etapa 3** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-6-cloro-3-ciclopropil-1H-pirimidina-2,4-diona

25 A la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropilpirimidina-2,4,6-triona **32** (11,8 g) obtenida en la Etapa 2 se le añadió agua (1,31 ml) y se añadió oxocloruro de fósforo (17,0 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 110°C durante 3 h. Después de dejar enfriar a temperatura

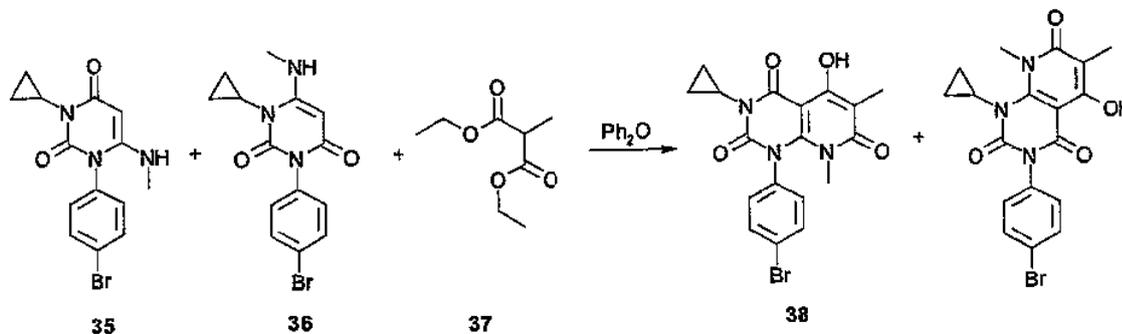
ambiente, la mezcla de reacción se añadió a agua enfriada con hielo en pequeñas porciones y la mezcla se agitó. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio anhidro se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 2:1 → cloroformo:acetona = 30:1) para dar una mezcla 1:1,4 (11,6 g, rendimiento de 93%) de 1-(4-bromofenil)-6-cloro-3-ciclopropil-1H-pirimidina-2,4-diona **33** y 3-(4-bromofenil)-6-cloro-1-ciclopropil-1H-pirimidina-2,4-diona **34** en forma de un aceite espumoso amarillo pálido.

**Etapa 4** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona



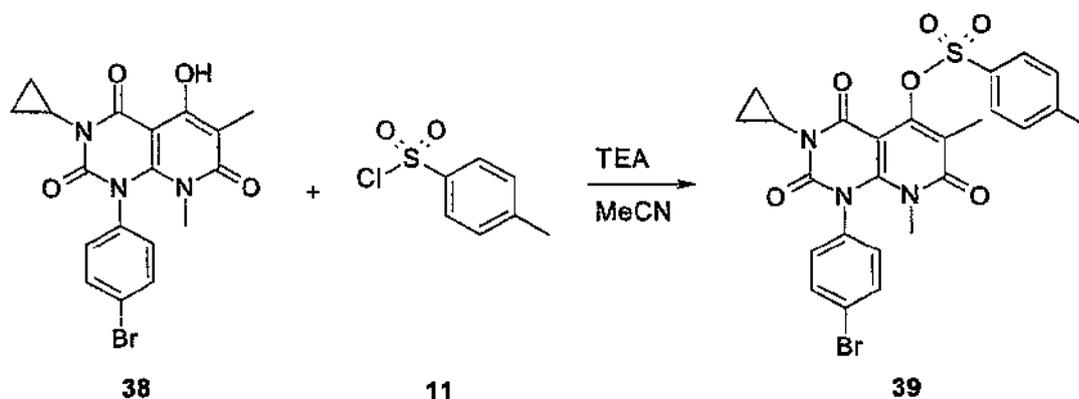
Se obtuvo una mezcla 1:1,3 (5,34 g, rendimiento de 78%) de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **35** y 3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **36** en forma de cristales incoloros de la misma forma que en la síntesis del compuesto 8 y usando una mezcla 1:1,4 (7,00 g) de 1-(4-bromofenil)-6-cloro-3-ciclopropil-1H-pirimidina-2,4-diona **33** y 3-(4-bromofenil)-6-cloro-1-ciclopropil-1H-pirimidina-2,4-diona **34** obtenida en la Etapa 3, etanol (20,9 ml) y una solución al 40% (10,5 ml) de metilamina en metanol.

**Etapa 5** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



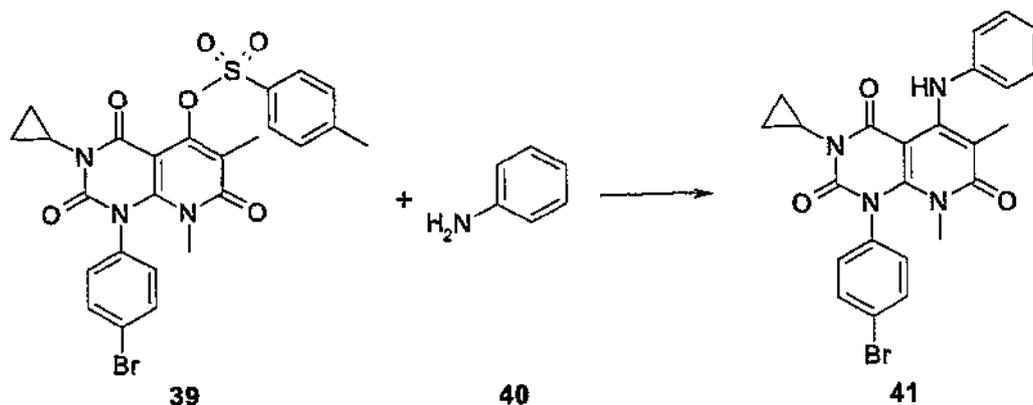
Se obtuvo la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **38** (0,40 g, rendimiento de 32%) en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma forma que en la Etapa 5 del Ejemplo 1-1 y usando una mezcla 1:1,3 (1,00 g) de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **35** y 3-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **36** obtenida en la Etapa 4, malonato de 2-metildietilo **37** (2,56 ml) y éter difenílico (1,49 g).

**Etapa 6** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico



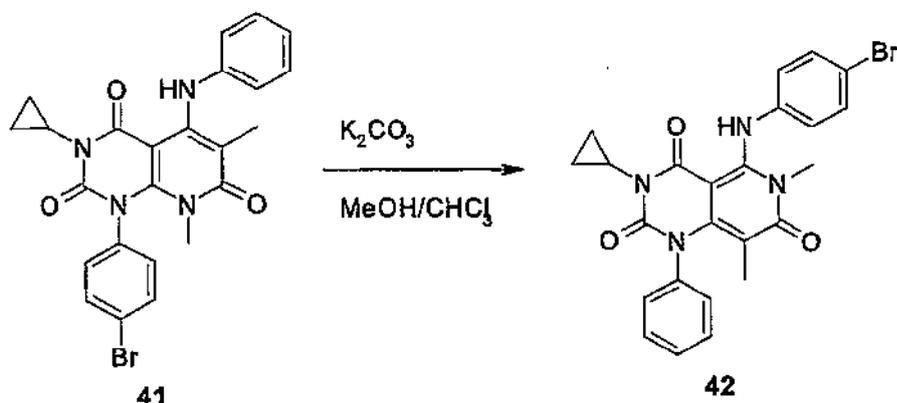
- 5 A la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **38** (400 mg) obtenida en la Etapa 5 se le añadió acetonitrilo (8,0 ml), se añadieron cloruro de tosilato **11** (458 mg) y trietilamina (0,34 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a reflujo durante 30 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:acetona = 25:1 → 20:1) para dar el 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **39** (407 mg, rendimiento de 74%) en forma de cristales de color ocre.

**Etapa 7** Síntesis de 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-5-fenilamino-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



- 15 Al 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido tolueno-4-sulfónico **39** (100 mg) obtenido en la Etapa 6 se le añadió anilina **40** (0,64 ml), y la mezcla se agitó a 150°C durante 2,5 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico-hexano [1:1 (relación en volumen), 30 ml] y los cristales se recogieron por filtración. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna (cloroformo:acetona = 15:1) para dar la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-5-fenilamino-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **41** (81 mg, rendimiento de 93%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

**Etapa 8** Síntesis de 5-(4-bromofenilamino)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-1-fenilamino-1H,6H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



5 A la 1-(4-bromofenil)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-5-fenilamino-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **41** (78 mg) obtenida en la Etapa 7 se le añadió cloroformo-metanol [1:1 (proporción en volumen), 2,0 ml], se añadió carbonato potásico (22 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La mezcla se agitó adicionalmente a reflujo durante 3 horas, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:acetona = 50:1) para dar la 5-(4-bromofenilamino)-3-ciclopropil-6,8-dimetil-1-fenilamino-1H,6H-pirido[4,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **42** (23 mg, rendimiento de 26%) en forma de cristales incoloros.

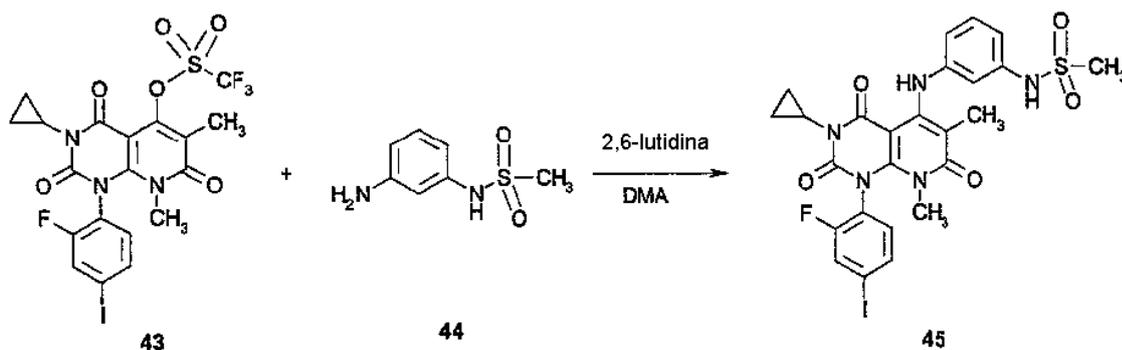
MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,77-0,82 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,72-2,74 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 6,86 (d, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,34-7,51 (m, 5H), 11,36 (s, 1H).

### Ejemplo 3-7

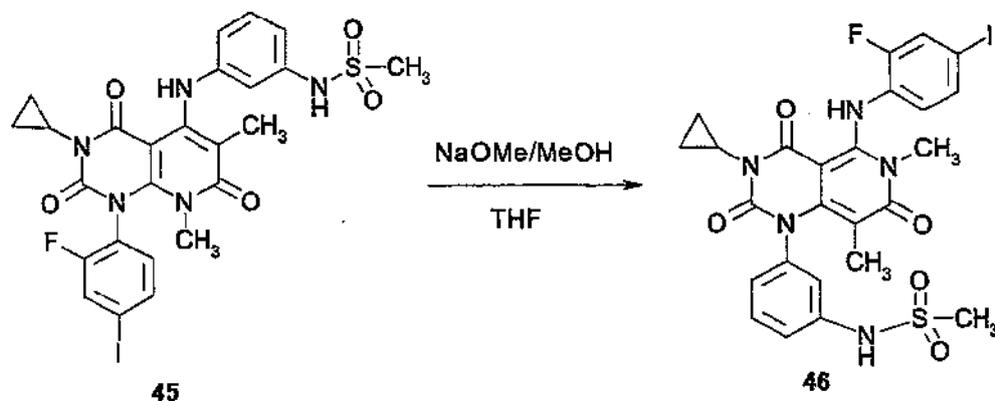
Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida

**Etapa 1** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}metanosulfonamida



25 Al 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **43** (30,0 g) obtenido de la misma forma que en el Ejemplo 4-2, Etapa 6, que se describirá más adelante y N-(3-aminofenil)metanosulfonamida **44** (10,9 g) se les añadieron N,N-dimetilacetamida (60,0 ml) y 2,6-lutidina (6,82 ml), y la mezcla se agitó a 130°C durante 3,5 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol (60 ml) con agitación y la mezcla se agitó durante 2 h. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}metanosulfonamida **45** (30,5 g, rendimiento de 96%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 2** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida



5 En una atmósfera de nitrógeno, a una solución (18,5 g) de metóxido sódico al 28% en metanol se le añadió tetrahidrofurano (284 ml), se añadió la N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}metanosulfonamida **45** (28,4 g) obtenida en la Etapa 1 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido acético (12,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. Al sólido obtenido se le añadió una mezcla de disolventes 9:1 (426 ml) de 1-butanol y agua, y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. Se dejó que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche, y los cristales se recogieron por filtración y se secaron. Se añadió de nuevo una mezcla de disolventes 9:1 (426 ml) de 1-butanol y agua a los cristales obtenidos, y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. Se dejó que la mezcla volviera a la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Los cristales se recogieron por filtración y se lavaron con una mezcla de disolventes 9:1 de metanol y agua y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida **46** (26,35 g, rendimiento de 93%) en forma de cristales blancos.

MS ESI m/e: 652 (M+H), 650 (M-H).

20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### 25 Ejemplos 3-2 a 3-6, 3-8 y 3-9

Los compuestos de los Ejemplos 3-2 a 3-6, 3-8 y 3-9 se obtuvieron de la misma forma que la utilizada en los Ejemplos 3-1 y 3-7. Las fórmulas estructurales de los mismos se muestran en la Tabla 3-1 a 3-2 con los Ejemplos 3-1 y 3-7.

Tabla 3-1

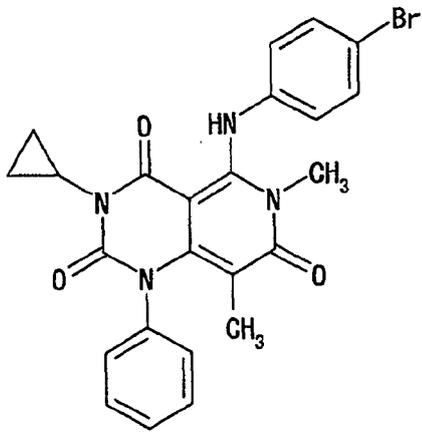
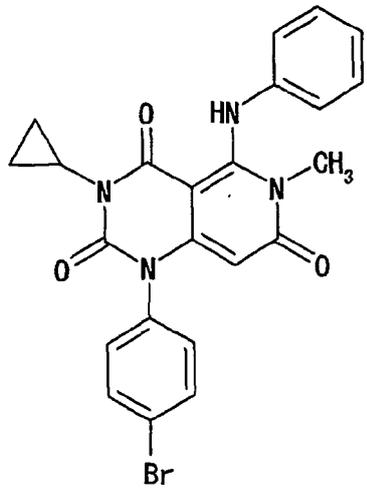
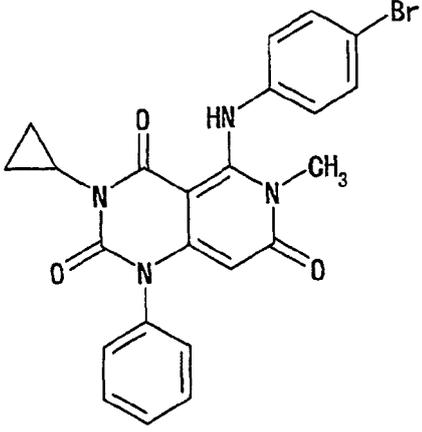
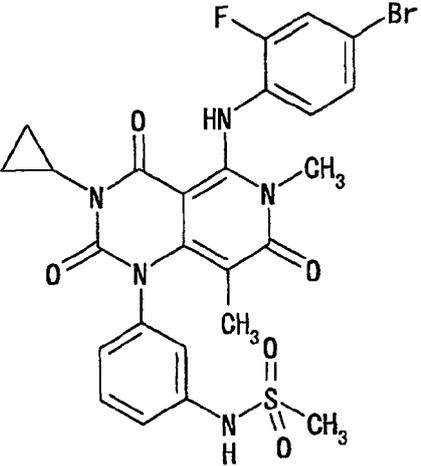
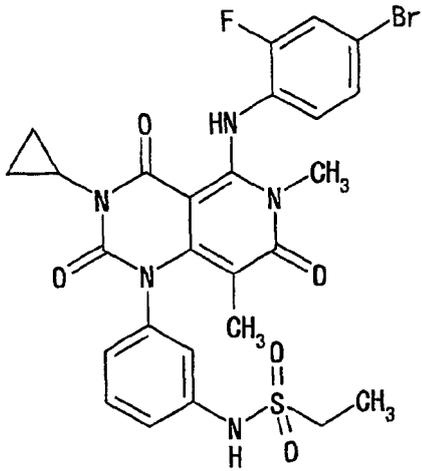
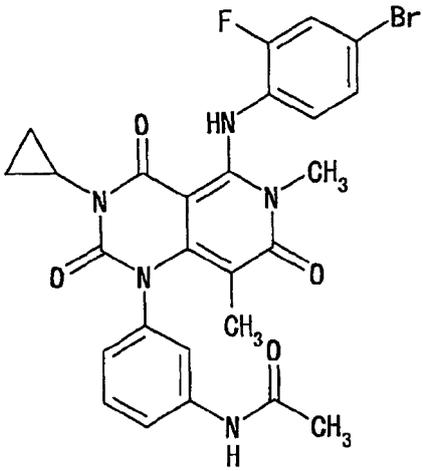
Ej. Nº	Fórmula estructural	Ej. Nº	Fórmula estructural
3-1		3-2	
3-3		3-4	
3-5		3-6	

Tabla 3-2

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
3-7		3-8	
3-9			

**Ejemplo 3-10**

5 Se obtuvieron la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida **46**, así como la sal de sodio y potasio de la misma, de acuerdo con métodos convencionales.

10 Sal de sodio de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida:

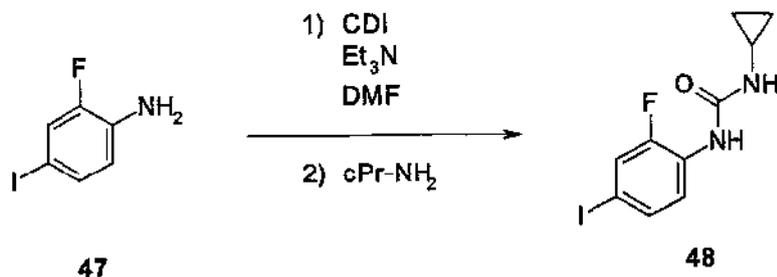
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,47 (s a, 2H), 0,70-0,90 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 2,35 (s a, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 6,69 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10-7,30 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 10,22 (s a, 1H).

MS (ESI) *m/z* 652 [MH]<sup>+</sup>.

15 Sal de potasio N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida:

**Ejemplo 4-1**

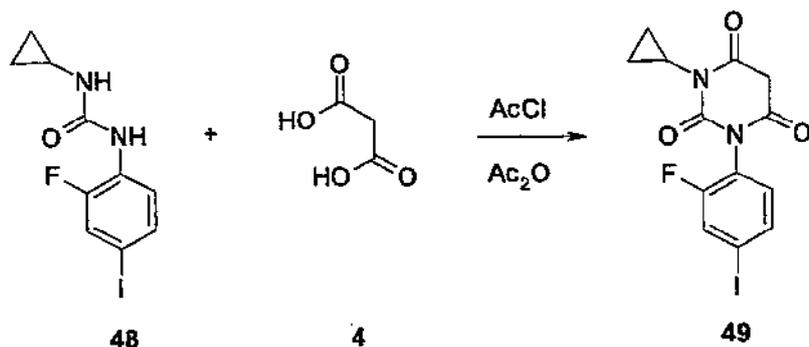
20 N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida

**Etapla 1** Síntesis de 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea

5 En una atmósfera de nitrógeno, a N,N-carbonildiimidazol (39,9 g) se le añadieron N,N-dimetilformamida (200 ml) y trietilamina (34,3 ml) y se añadió una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina **47** (48,5 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) gota a gota con agitación y con refrigeración con hielo. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota ciclopropilamina (21,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió gota a gota agua-tolueno [2:1 (proporción en volumen), 750 ml] con agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **48** (61,3 g, rendimiento 93,4%) en forma de cristales incoloros.

**Etapla 2** Síntesis de 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)pirimidina-2,4,6-triona

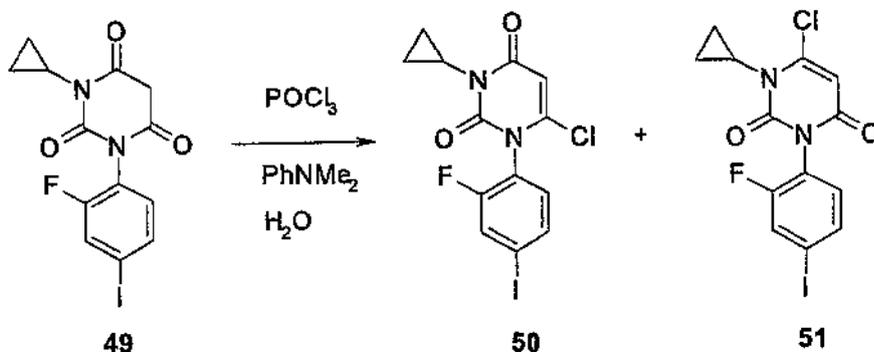
15



20 A la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **48** (61,0 g) obtenida en la Etapa 1 y ácido malónico **4** (19,9 g) se les añadieron anhídrido acético (300 ml) y cloruro de acetilo (27,2 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 3 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua-tolueno [2:1 (proporción en volumen), 900 ml] con agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)pirimidina-2,4,6-triona **49** (60,9 g, rendimiento de 82%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

**Etapla 3** Síntesis de 6-cloro-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona

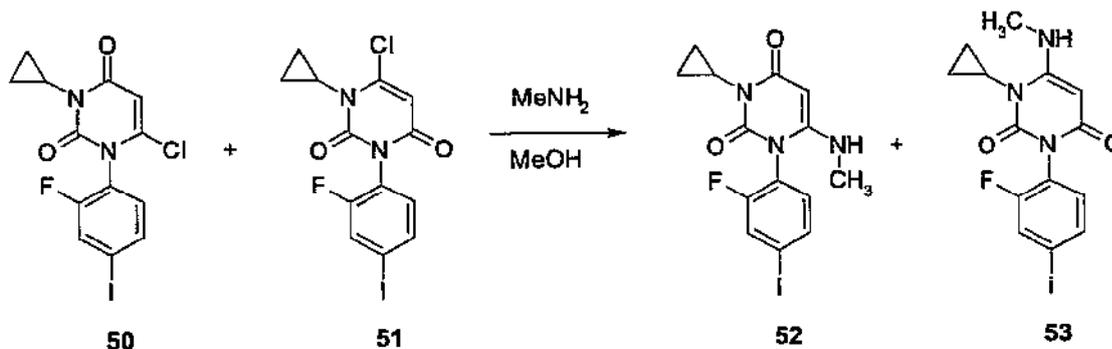
25



30 A la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)pirimidina-2,4,6-triona **49** (59,0 g) obtenida en la Etapa 2 se le añadieron oxiclorigenato de fósforo (85,0 ml) y dimetilaniolina (29,0 ml), y se añadió agua (8,3 ml) gota a gota a la mezcla a temperatura ambiente con agitación. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó con calentamiento a 110°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua enfriada con hielo-tolueno [2:1 (proporción en volumen), 900 ml] con agitación. La mezcla

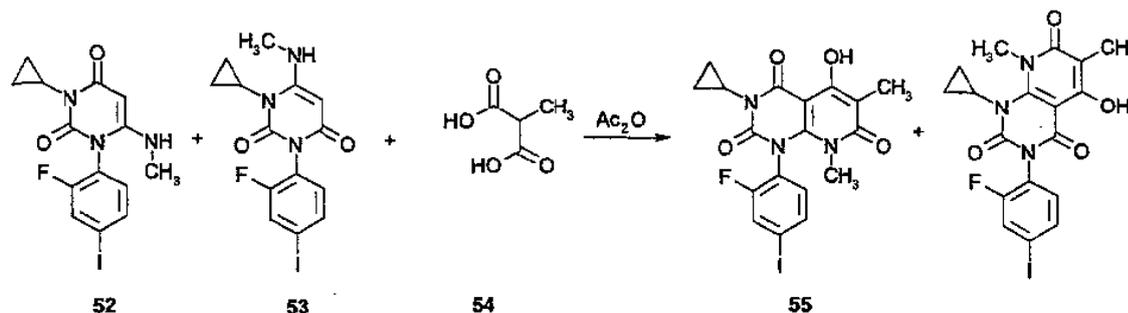
se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La capa orgánica se separó, y se lavó sucesivamente con agua (300 ml) y salmuera (300 ml). Se añadieron sulfato de magnesio anhidro y carbono activado y la mezcla se agitó. El sulfato de magnesio anhidro y el carbono activado se retiraron por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla 1:2 (62,9 g) de 6-cloro-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **50** y 6-cloro-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **51** en forma de un aceite espumoso amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

**Etapa 4** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona



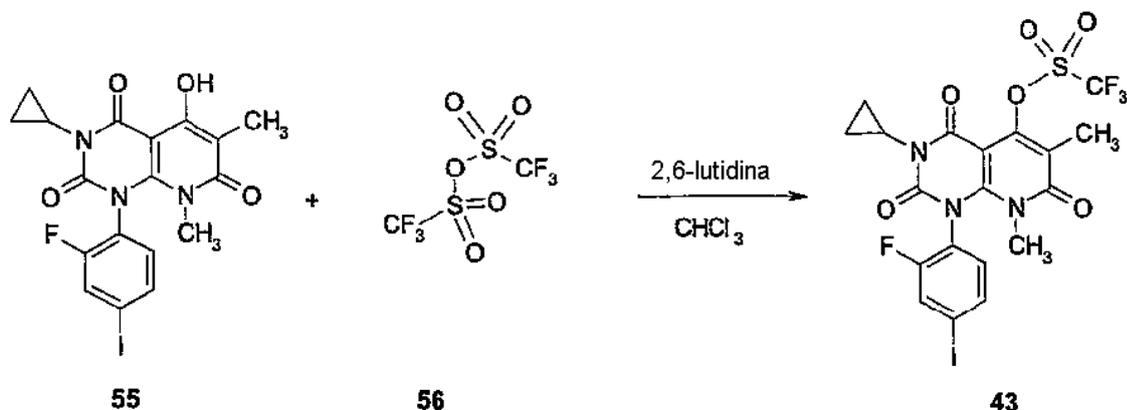
A una mezcla 1:2 (62,9 g) de la 6-cloro-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **50** y la 6-cloro-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **51** obtenida en la Etapa 3 se le añadieron metanol (189 ml) y una solución (126 ml) de metilamina al 40% en metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los cristales precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo (200 ml) y agua (200 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio anhidro se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla 2:1 (34,55 g) de la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **52** y la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **53** en forma de cristales amarillos, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 5** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



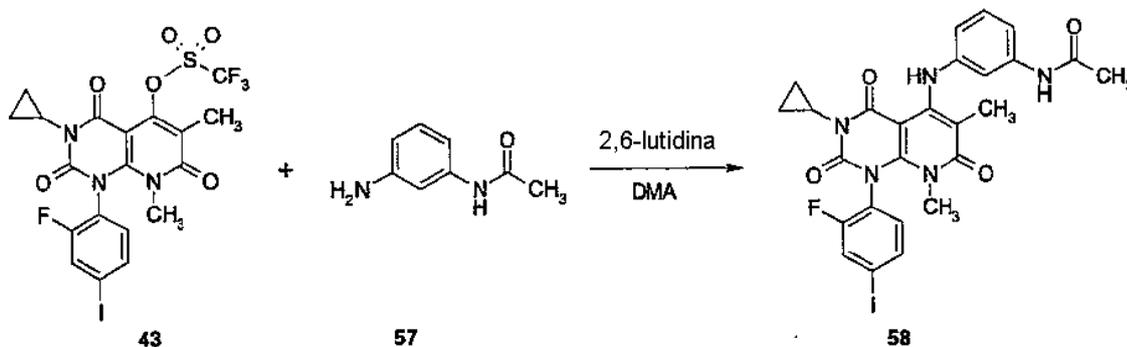
A una mezcla 2:1 (34,6 g) de la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **52** y de la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **53** obtenida en la Etapa 4, y ácido 2-metilmalónico **54** (10,2 g) se le añadió anhídrido acético (173 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetona (104 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **55** (15,1 g, rendimiento a partir de 48, 21%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 6** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico



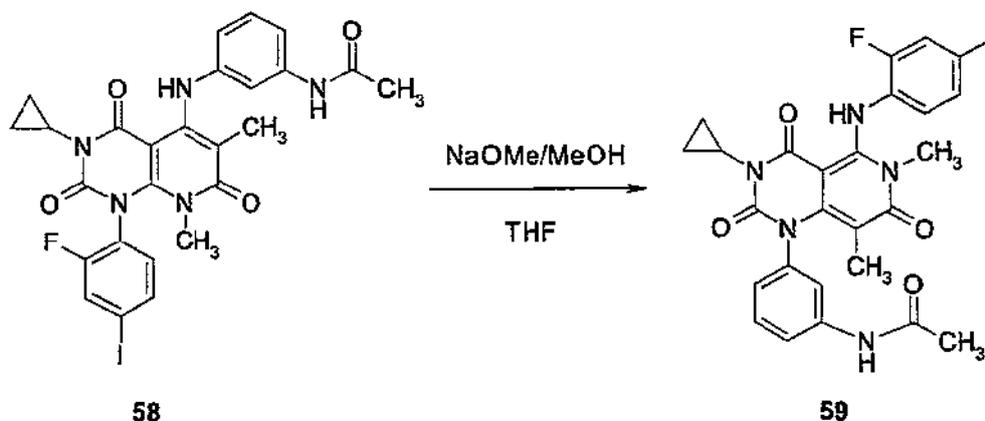
5 En una atmósfera de nitrógeno, a la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **55** (33,0 g) obtenida en la Etapa 5 se le añadieron cloroformo (165 ml) y 2,6-lutidina (10,4 ml), y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico **56** (14,4 ml) gota a gota con refrigeración con hielo y con agitación. Después de que se completara la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 30 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico acuoso (165 ml), ácido clorhídrico 1 N (165 ml) y salmuera (165 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio anhidro se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 2-propanol (198 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo, y se dejó que alcanzará de nuevo la temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para 15 dar el 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **43** (31,9 g, rendimiento de 93%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 7** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida



20 Al 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **43** (25,0 g) obtenido en la Etapa 6 y 3'-aminoacetanilida **57** (7,33 g) se les añadieron N,N-dimetilacetamida (50,0 ml) y 2,6-lutidina (5,68 ml), y la mezcla se agitó a 130°C durante 5 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol-agua [1:2 (proporción en volumen), 150 ml] con agitación. Los 25 cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida **58** (24,8 g, rendimiento de 99%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 8** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



5 En una atmósfera de nitrógeno, a una solución (1,57 g) de metóxido sódico al 28% en metanol se le añadió tetrahidrofurano (40 ml), se añadió la N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida **58** (5,00 g) obtenida en la Etapa 7, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido acético (0,56 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h más. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **59** (4,75 g, rendimiento de 95%) en forma de cristales incoloros.

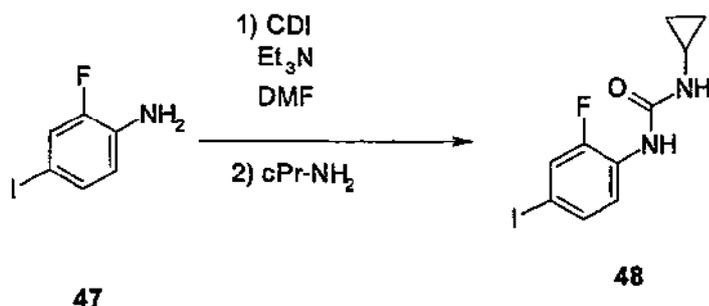
MS ESI m/e: 616 (M+H), 614 (M-H).

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

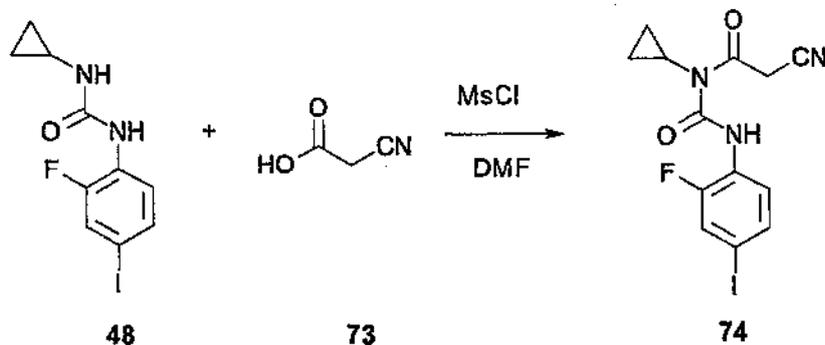
**Ejemplo 4-1 (método alternativo)**

20 N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida

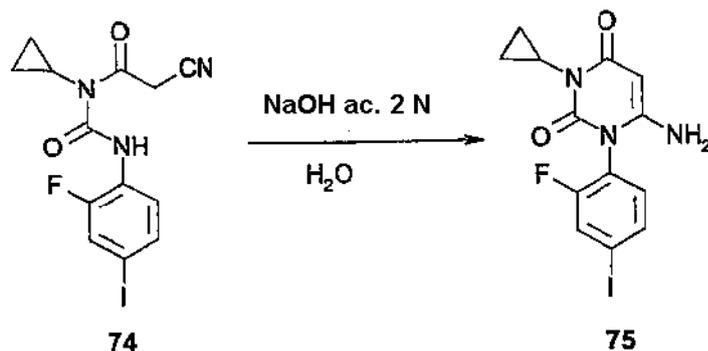
**Etapa 1** Síntesis de 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea



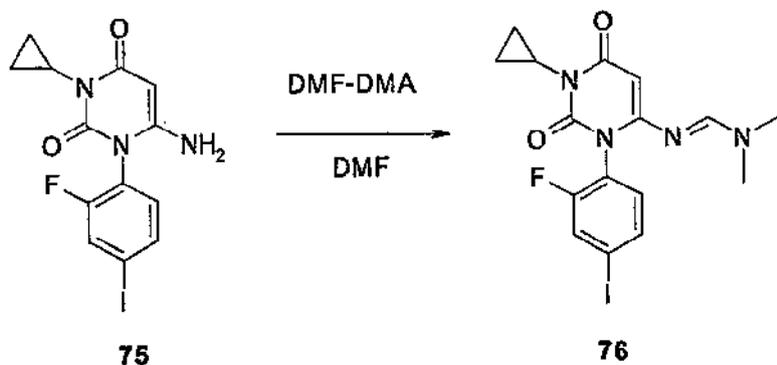
25 En una atmósfera de nitrógeno, a N,N-carbonildiimidazol (82,1 g) se le añadieron N,N-dimetilformamida (400 ml) y trietilamina (70,5 ml), y se añadió una solución de la 2-fluoro-4-yodoanilina **47** (100 g) en N,N-dimetilformamida (100 ml) gota a gota con refrigeración con hielo. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadió gota a gota ciclopropilamina (44,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua-tolueno [2:1 (proporción en volumen), 1500 ml] con agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **48** (129 g, rendimiento de 95,5%) en forma de cristales incoloros.

**Etapas 2** Síntesis de 1-(2-cianoacetil)-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea

- 5 En una atmósfera de nitrógeno, a la 1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **48** (167 g) y ácido cianoacético **73** (80,0 g), se les añadió N,N-dimetilformamida (836 ml), y se añadió cloruro de metanosulfonilo (72,8 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua, y se añadió gota a gota agua-isopropanol [2:1 (proporción en volumen), 1670 ml]. La mezcla se agitó con refrigeración con agua durante 1 h, y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-(2-cianoacetil)-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **74** (192 g).

**Etapas 3** Síntesis de 6-amino-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona

- 15 A la 1-(2-cianoacetil)-1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **74** (192 g) se le añadieron agua (962 ml) y una solución de hidróxido sódico acuoso 2 N (24,9 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 80°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la 6-amino-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **75** (178 g, rendimiento a partir de **48**, 88%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

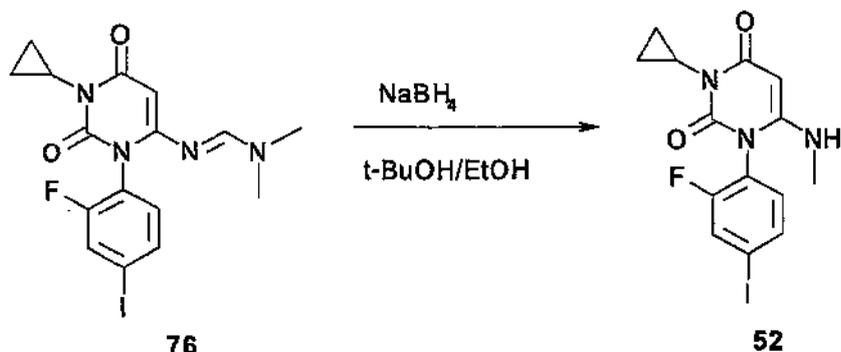
**Etapas 4** Síntesis de N'-[1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamida

- 25 En una atmósfera de nitrógeno, a la 6-amino-3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **75** (178 g) se le añadieron N,N-dimetilformamida (356 ml) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (178 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió isopropanol (178 ml) con agitación a temperatura ambiente, y se

añadió gota a gota agua (1068 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la N'-[1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina **76** (188 g, rendimiento de 92%) en forma de cristales amarillos.

5

**Etapas 5** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona

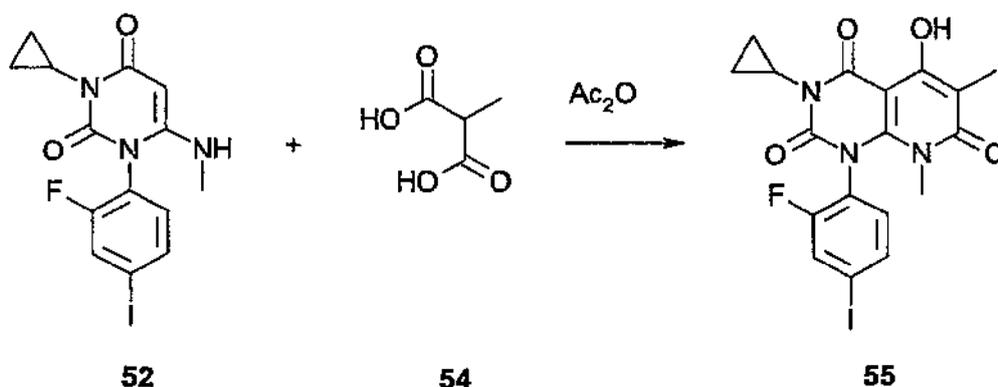


10 En una atmósfera de nitrógeno, a t-butanol-etanol [2:1 (proporción en volumen), 250 ml] se le añadió borohidruro sódico (6,41 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Con refrigeración con hielo, se añadió N'-[1-ciclopropil-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina **76** (50,0 g), y la mezcla se agitó durante 2,5 h. Con refrigeración con agua, se añadieron sucesivamente gota a gota agua (225 ml) y una solución de ácido cítrico al 10% (175 ml), y la mezcla se agitó durante 3 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar cristales en bruto (34,5 g, pureza por CL de 91%) de la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **52**, que se usaron para la siguiente reacción sin purificación.

15

20 **Etapas 6** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona

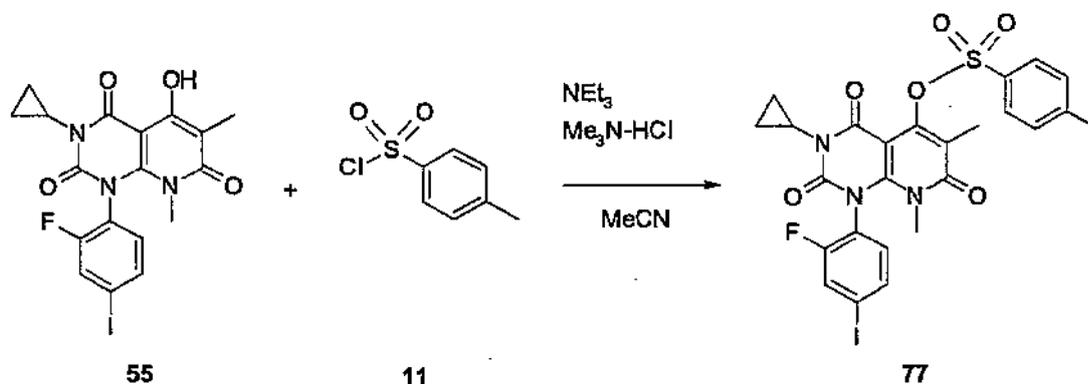
20



25 En una atmósfera de nitrógeno, a la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **52** (34,4 g) y al ácido 2-metilmalónico **54** (15,2 g) se les añadió anhídrido acético (34,4 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 100°C durante 3 h. Después de dejar enfriar a 50°C, se añadió gota a gota acetona (68,8 ml) y la mezcla se agitó tal cual durante 30 min. Se añadió más agua gota a gota (172 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente con agitación, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar cristales en bruto (37,7 g, pureza por CL de 91%) de la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **55**. A los cristales en bruto obtenidos (30,7 g) se les añadió isopropanol (92,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **55** (25,9 g, rendimiento a partir de **76**, 58%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

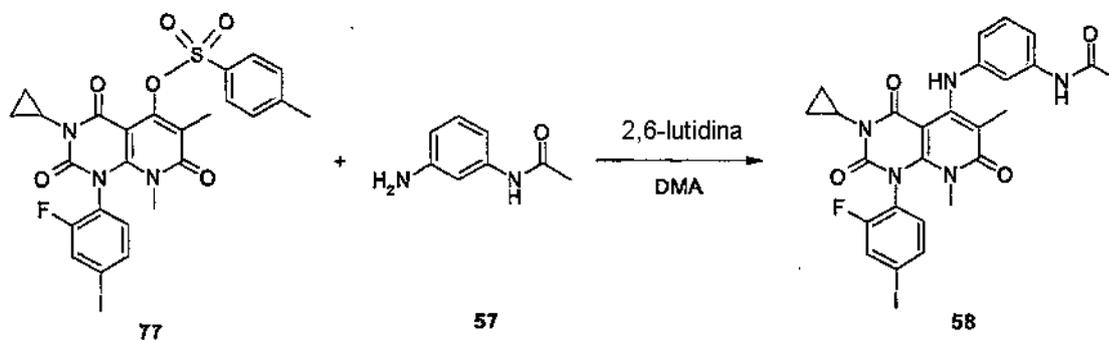
30

**Etapa 7** Síntesis de 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido p-toluenosulfónico



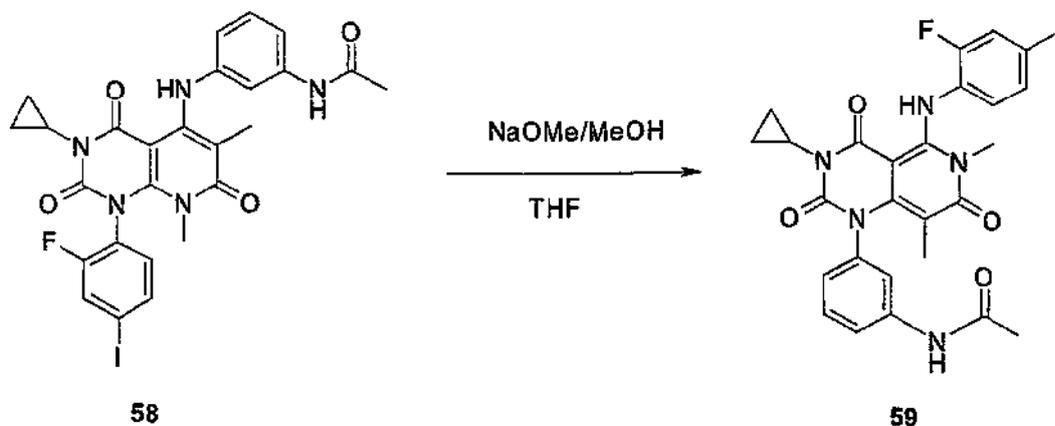
- 5 En una atmósfera de nitrógeno, a la 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **55** (23,9 g) se le añadió acetonitrilo (167 ml), y la mezcla se agitó con refrigeración con hielo. Se añadieron trietilamina (11,0 ml) e hidrocloreuro de trimetilamina (2,37 g), y se añadió gota a gota una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo **11** (12,3 g) en acetonitrilo (72,0 ml). La mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 1 h, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (239 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar el 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido p-toluenosulfónico **77** (28,7 g, rendimiento de 91%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 8** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida



- 20 Al 3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido p-toluenosulfónico **77** (28,0 g) y 3'-aminoacetanilida **57** (13,2 g) se les añadieron N,N-dimetilacetamida (84,0 ml) y 2,6-lutidina (15,3 ml), y la mezcla se agitó a 130°C durante 4 h. Después de dejar enfriar con agitación, se añadió gota a gota metanol (196 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidro-pirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida **58** (25,2 g, rendimiento 93%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 9** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



5 En una atmósfera de nitrógeno, a la N-{3-[3-ciclopropil-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida **58** (45,7 g) se le añadió tetrahidrofurano (366 ml), y se añadió gota a gota una solución (15,7 g) de metóxido sódico al 28% en metanol con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió ácido acético (5,61 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota con agitación a 70°C en un baño de aceite, agua (366 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de dejar enfriar con agitación, los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar el cristal 1 (46,0 g) de la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **59**.

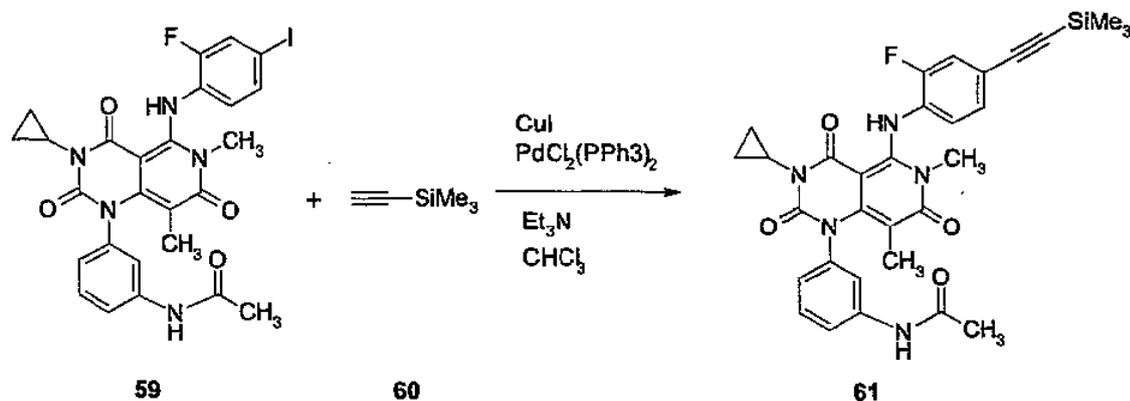
15 Se añadió N,N-dimetilacetamida (184 ml) al cristal 1 (46,0 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 130°C. Después de completar la disolución, la solución se filtró por succión usando papel (5B), y se lavó con N,N-dimetilacetamida (92,0 ml). El filtrado se agitó con calentamiento a 130°C, se añadieron gota a gota sucesivamente 1-butanol (138 ml) y agua (96,0 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota más agua (46,0 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min y se dejó enfriar con agitación. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar el cristal 2 (41,7 g) de la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **59** en forma de cristales incoloros.

25 Al cristal 2 (41,5 g) se le añadió 1-butanol-agua [19:1 (proporción en volumen), 415 ml], y la mezcla se agitó a 130°C durante 18 h. Después de dejar enfriar con agitación, los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **59** (40,7 g, rendimiento 89%) en forma de cristales incoloros.

#### Ejemplo 4-3

N-{3-[3-ciclopropil-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida

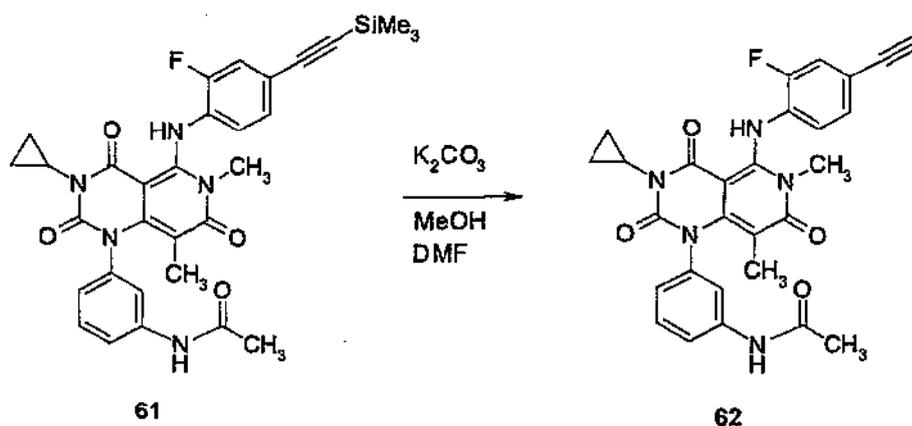
30 **Etapa 1** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-trimetilsilaniletinilfenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



35 En una atmósfera de nitrógeno, a la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **59** (14,5 g) obtenida en el Ejemplo 4-1 se le añadieron

5 cloroformo (145 ml), trimetilsililacetileno **60** (4,99 ml) y trietilamina (13,1 ml). Se añadieron yoduro de cobre(I) (22 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (83 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró a presión reducida, al residuo se le añadieron carbono activado (435 mg) y metanol (435 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. El carbono activado se retiró por filtración mientras aún estaba caliente y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: acetona= 10:1 → 4:1) y a los cristales obtenidos se les añadió tolueno-acetona [5:1 (proporción en volumen), 87 ml]. La mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a la temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-trimetilsilaniletinil)fenilamino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il}fenil}acetamida **61** (12,9 g, rendimiento de 93%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

**Etapas 2** Síntesis de N-{3-[3-ciclopropil-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il}fenil}acetamida



15 A la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-trimetilsilaniletinil)fenilamino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il}fenil}acetamida **61** (1,00 g) obtenida en la Etapa 2 y carbonato potásico (236 mg) se les añadió metanol/N,N-dimetilformamida [1:1 (proporción en volumen), 10,0 ml], y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, se añadió agua (10,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[3-ciclopropil-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il}fenil}acetamida **62** (815 mg, rendimiento de 93%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

25 MS ESI m/e: 514 (M+H), 512 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 3H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J-1,6, 11,6 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

#### Ejemplo 4-16

30 N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il}fenil}metanosulfonamida

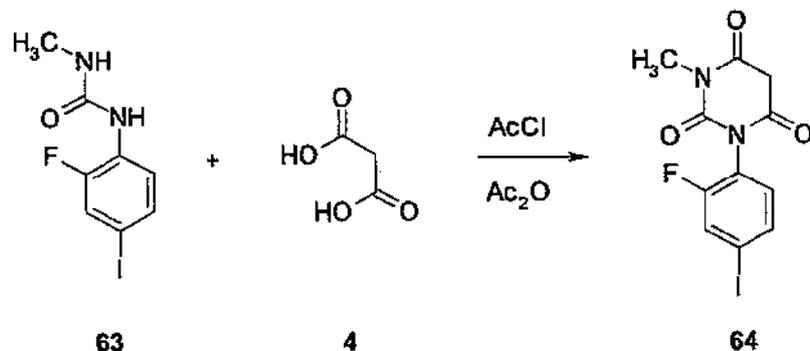
**Etapas 1** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilurea



35 En una atmósfera de nitrógeno, a N,N-carbonildiimidazol (61,4 g) se le añadieron N,N-dimetilformamida (300 ml) y trietilamina (52,8 ml) y se añadió gota a gota una solución de 2-fluoro-4-yodoanilina **47** (74,8 g) en N,N-dimetilformamida (75 ml) con agitación y con refrigeración con hielo. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, y se añadió gota a gota una solución (60 ml) de metilamina al 40% en metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua-tolueno [2:1 (proporción en volumen), 1125 ml] con agitación.

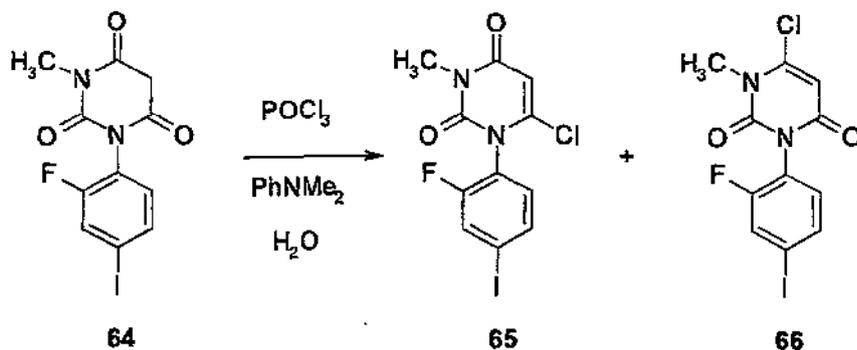
Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilurea **63** (87,9 g, rendimiento de 94,8%) en forma de cristales incoloros.

**Etapla 2** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilpirimidina-2,4,6-triona



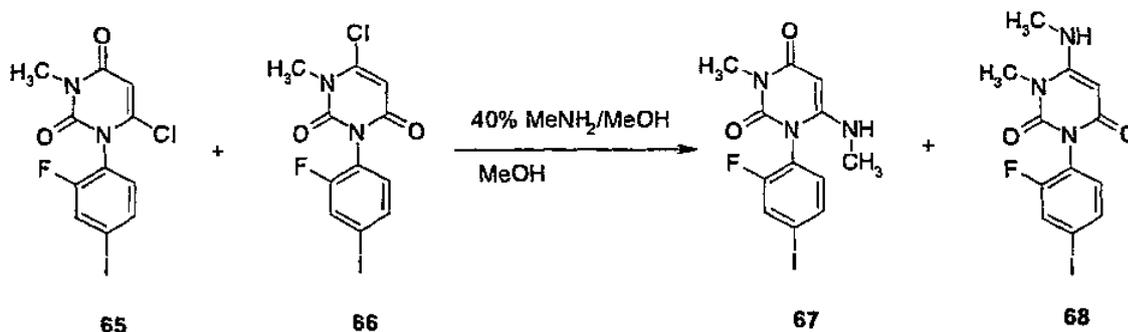
En una atmósfera de nitrógeno, a la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilurea **63** (87,9 g) obtenida en la Etapa 1 y ácido malónico **4** (31,1 g) se les añadieron anhídrido acético (264 ml) y cloruro de acetilo (42,5 ml), y la mezcla se agitó a 65°C durante 3 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a agua-tolueno [2:1 (proporción en volumen), 800 ml] con agitación, y se añadió sucesivamente hexano (132 ml). Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilpirimidina-2,4,6-triona **64** (75,3 g, rendimiento de 69,5%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

**Etapla 3** Síntesis de 6-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona



En una atmósfera de nitrógeno, a la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metilpirimidina-2,4,6-triona **64** (75,3 g) se le añadieron oxiclorigenato de fósforo (116,3 ml) y dimetilaminilina (39,5 ml) y se añadió gota a gota agua (11,6 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a 125°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota con agitación a agua enfriada con hielo (500 ml) /cloroformo (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se añadió cloroformo (150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro.

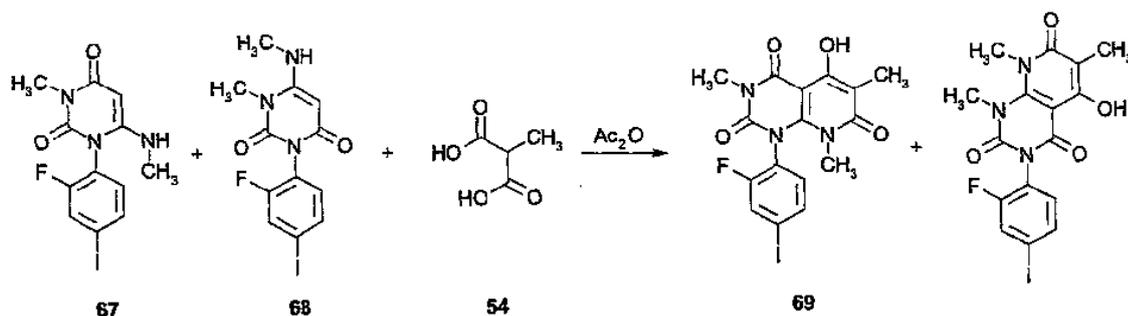
El sulfato sódico anhidro se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo en cloroformo (250 ml), se le añadió gel de sílice (200 ml) y la mezcla se agitó. El gel de sílice se retiró por filtración y se lavó con cloroformo/acetato de etilo [10:1 (proporción en volumen), 11]. El filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla 6:5 (75,7 g, rendimiento de 95,6%) de la 6-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona **65** y de la 6-cloro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-metil-1H-pirimidina-2,4-diona **66** en forma de cristales de color amarillo pálido.

**Etapas 4** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona

- 5 A una mezcla 6:5 (75,7 g) de la 6-cloro-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona **65** y de la 6-cloro-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-metil-1H-pirimidina-2,4-diona **66** obtenida en la Etapa 3 se le añadieron metanol (227 ml) y una solución al 40% (152 ml) de metilamina en metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron tolueno (150 ml) y agua (150 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. Después de dejar que se alcanzara de nuevo la
- 10 temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar una mezcla 6:5 (59,6 g, rendimiento de 79,9%) de la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **67** y de la 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-metil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **68** en forma de cristales de color amarillo pálido.

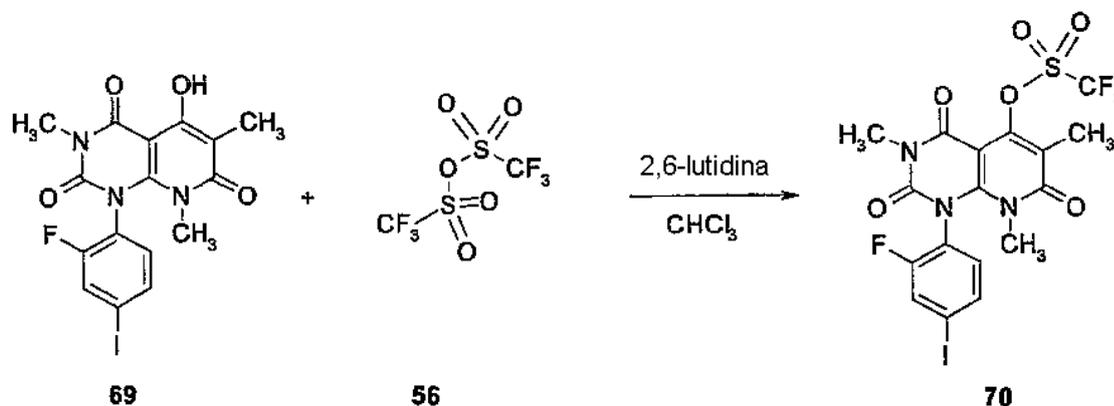
**Etapas 5** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3,6,8-trimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona

15



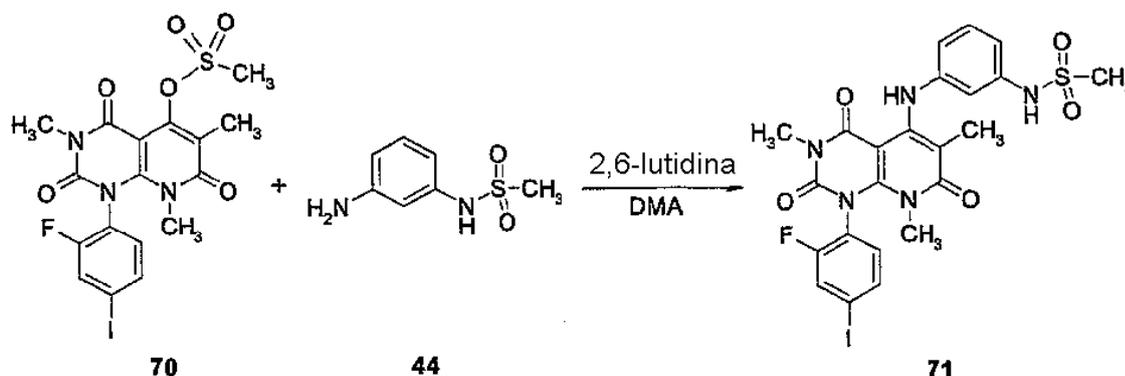
- A una mezcla 6:5 (59,6 g) de la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-metil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **67** y de la 3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-metil-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **68** obtenida en la Etapa 4 y ácido 2-metilalónico
- 20 **54** (20,7 g) se le añadió anhídrido acético (180 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 95°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano (350 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, los cristales se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:tetrahidrofurano = 18:1). Al sólido obtenido se le añadió tolueno
- 25 (150 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min. Después de dejar que se alcanzara de nuevo la temperatura ambiente, los cristales se recogieron por filtración, y se secaron para dar la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3,6,8-trimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **69** (27,0 g, rendimiento de 37%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 6** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico



5 En una atmósfera de nitrógeno, a la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3,6,8-trimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **69** (27,0 g) obtenida en la Etapa 5 se le añadieron cloroformo (200 ml) y 2,6-lutidina (11,1 ml) y se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico **56** (14,9 ml) con refrigeración con hielo y con agitación. Después de completarse la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min, y a temperatura ambiente durante 3 h. Con agitación y con refrigeración con hielo, a la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml). La capa orgánica se separó, se lavó sucesivamente con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El sulfato de magnesio anhidro se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió 2-propanol (150 ml) y se añadieron cristales seminales a temperatura ambiente para provocar la precipitación de los cristales. La mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 30 min, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar el 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **70** (22,9 g, rendimiento de 66%) en forma de cristales incoloros.

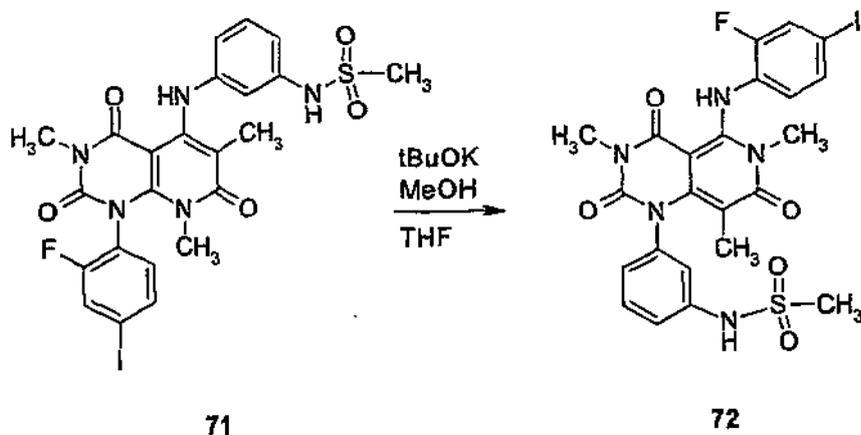
20 **Etapa 7** Síntesis de N-{3-[1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}metanosulfonamida



25 Al 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **70** (3,00 g) obtenido en la Etapa 6 y N-(3-aminofenil)metanosulfonamida **44** (1,14 g) se le añadieron N,N-dimetilacetamida (6,00 ml) y 2,6-lutidina (0,712 ml), y la mezcla se agitó a 130°C durante 4 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol/agua [1:2 (proporción en volumen), 18,0 ml] con agitación. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3,6,8-trimetil-1,2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}metanosulfonamida **71** (3,13 g, rendimiento de 98%) en forma de un sólido gris pálido.

30

**Etapa 8** Síntesis de N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida



5 Con refrigeración con hielo, a una suspensión de la N-{3-[1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}metanosulfonamida **71** (3,10 g) obtenida en la Etapa 7 en tetrahidrofurano (31,0 ml) se le añadió gota a gota una mezcla de t-butoxido potásico (1,33 g), metanol (0,482 ml) y tetrahidrofurano (15,5 ml), y la mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 2 h. Se añadió ácido acético (1,36 ml), la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se añadió metanol/agua [1:2 (proporción en volumen), 45,0 ml], y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Los cristales se recogieron por filtración y se secaron para dar la N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida **72** (3,01 g, rendimiento de 97%) en forma de un sólido de color gris pálido.

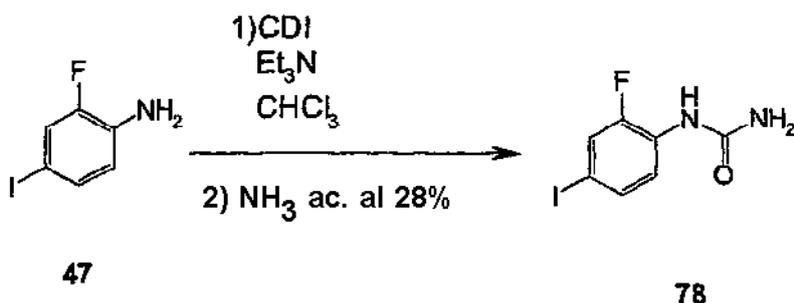
MS ESI m/e: 626 (M+H), 624 (M-H).

15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,26 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 9,94 (s a, 1H), 11,21 (s a, 1H).

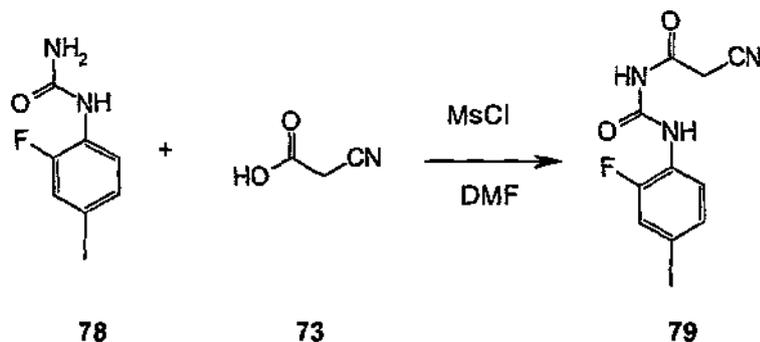
#### Ejemplo 4-144

20 N-{3-[5-(2-Fluoro-4-yodofenilamino)-3-(4-hidroxi-butil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida

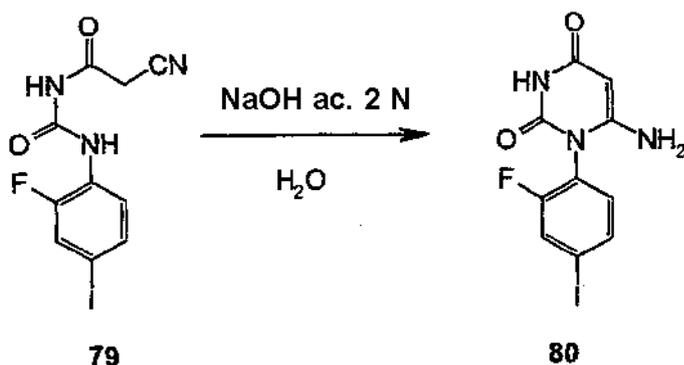
**Etapa 1** Síntesis de (2-fluoro-4-yodofenil)urea



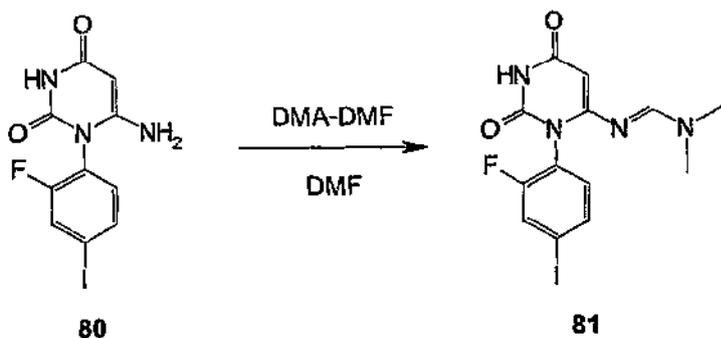
25 En una atmósfera de argón, a una solución de la 2-fluoro-4-yodoanilina **47** (20,0 g) y trietilamina (23,6 ml) en cloroformo (200 ml) se le añadió N,N-carbonyldiimidazol (27,4 g) con agitación y con refrigeración con hielo. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 15 min y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota amoníaco acuoso al 28% (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar la (2-fluoro-4-yodofenil)-urea **78** (23,5 g, rendimiento de 98,8%) en forma de cristales de color rosa.

**Etapa 2** Síntesis de 1-(2-cianoacetil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea

5 A una mezcla de (2-fluoro-4-yodofenil)urea **78** (21,7 g) y ácido cianoacético **73** (7,88 g) en N,N-dimetilformamida (108 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (7,17 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió gota a gota agua-alcohol isopropílico [1:2 (proporción en volumen), 210 ml]. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con agua para dar la 1-(2-cianoacetil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)-urea **79** (cristales húmedos), que se usó para la siguiente reacción en forma de cristales húmedos.

**Etapa 3** Síntesis de 6-amino-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona

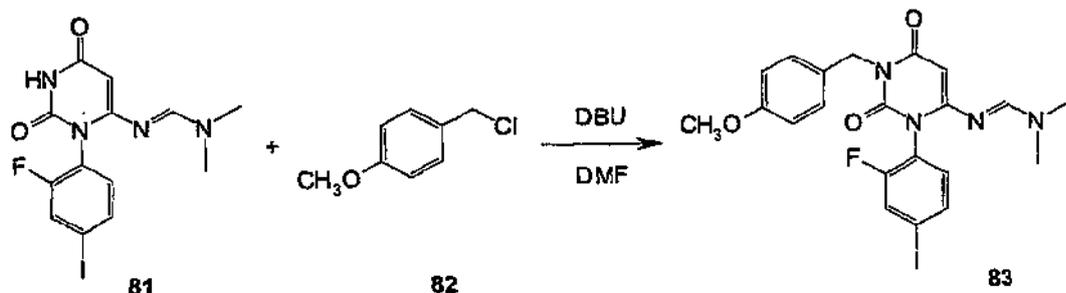
15 A una suspensión de la 1-(2-cianoacetil)-3-(2-fluoro-4-yodofenil)urea **79** (cristales húmedos) en agua (110 ml) se le añadió una solución 2 N de hidróxido sódico acuoso (3,96 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a 85°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota sucesivamente ácido clorhídrico 2 N (3,96 ml) y alcohol isopropílico (44,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron para dar una mezcla de la 6-amino-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **80** y **78** (21,8 g) como cristales incoloros, que se usaron para la siguiente reacción sin purificación.

**Etapa 4** Síntesis de N'-[3-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamida

25 A una mezcla (21,8 g) de la 6-amino-1-(2-fluoro-4-yodofenil)-1H-pirimidina-2,4-diona **80** y **78** se le añadió N,N-dimetilformamida (42,0 ml) y N,N-dimetilformamidadimetilacetal (21,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. Con agitación a temperatura ambiente, se añadió gota a gota alcohol isopropílico (20,0 ml) y

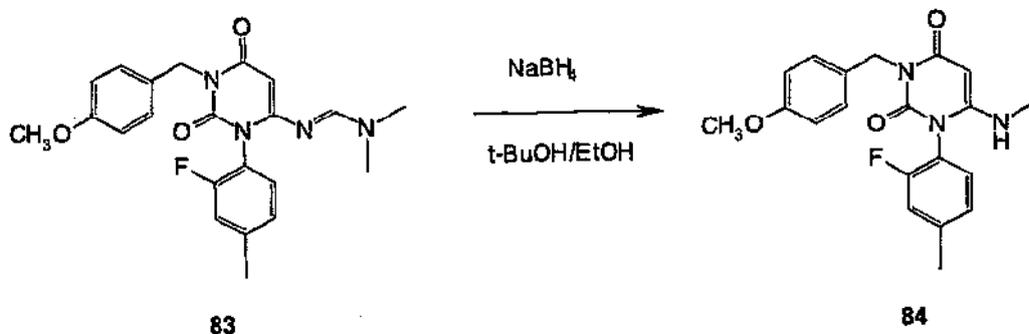
agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar la N'-[3-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina **81** (21,7 g, rendimiento de 67,7% a partir de 78) en forma de cristales incoloros.

5 **Etapa 5** Síntesis de N'-[3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina



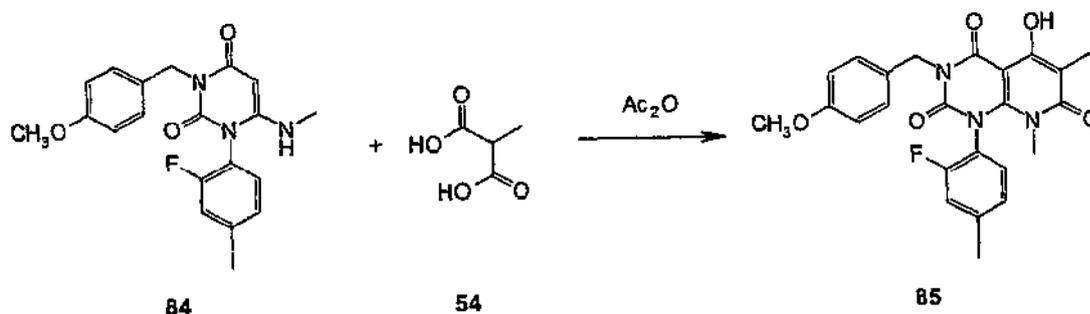
10 A una solución de N'-[3-(2-fluoro-4-yodofenil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina **81** (20,0 g) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (14,9 ml) y cloruro de 4-metoxibencilo **82** (10,1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó con calentamiento a 75°C durante 2,5 horas, se añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (7,50 ml) y cloruro de 4-metoxibencilo (4,00 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a la misma temperatura durante 2,5 h. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente gota a gota alcohol isopropílico (150 ml) y agua (300 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron para dar la N'-[3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina **83** (20,2 g, rendimiento de 77,8%) en forma de cristales amarillos.

20 **Etapa 6** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona



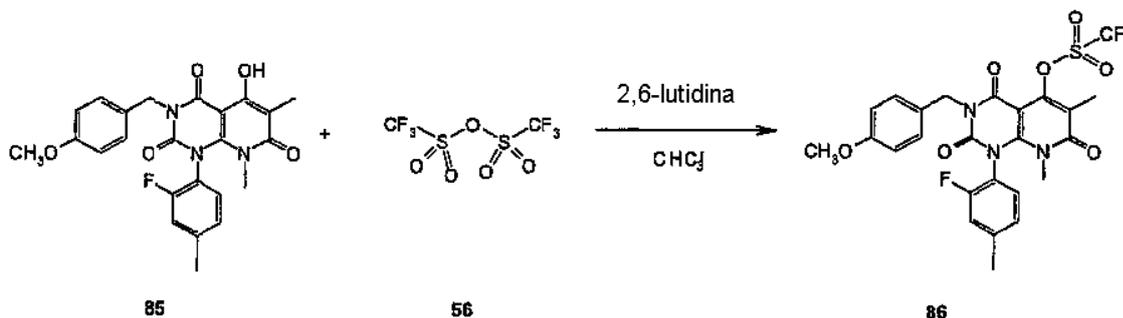
25 A una suspensión de borohidruro sódico (326 mg) en t-butanol/etanol [2:1 (proporción en volumen), 18,0 ml] se le añadió la N'-[3-(2-fluoro-4-yodofenil)-1-(4-metoxibencil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il]-N,N-dimetilformamidina **83** (3,00 g) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a 65°C durante 2 h. Con agitación a la misma temperatura, se añadieron sucesivamente agua (30,0 ml) y cloruro de amonio (461 mg) y la mezcla se agitó para conseguir que se enfriara a la temperatura ambiente. La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron a presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna para dar la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **84** (2,57 g, rendimiento de 93,1%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

**Etapa 7** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona



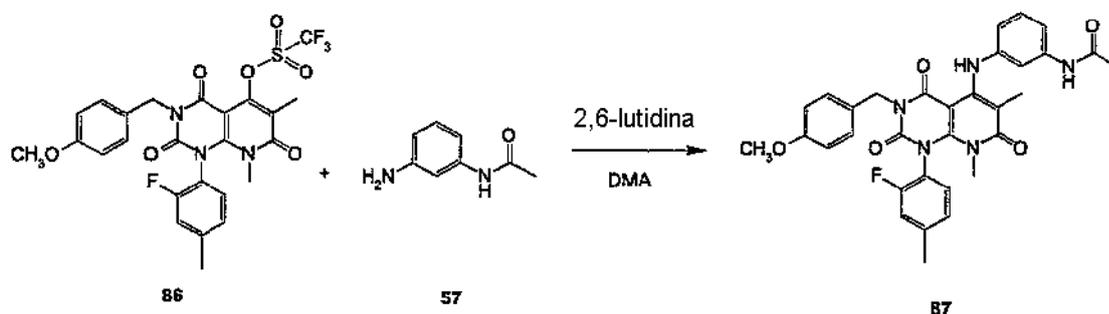
5 A una suspensión de la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-metilamino-1H-pirimidina-2,4-diona **84** (13,3 g) en anhídrido acético (13,0 ml) se le añadió ácido 2-metilmalónico **54** (4,90 g), y la mezcla se agitó con calentamiento a 90°C durante 3 horas y a 100°C durante 1 h. Después de dejar enfriar a aproximadamente 50°C, se añadió gota a gota acetona (13,3 ml) y se añadió más agua (75,0 ml). Después de sembrar con el compuesto **85**, se añadió acetona (30,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (30,0 ml) y la mezcla se agitó durante 45 min, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **85** (14,1 g, rendimiento de 90,7%) en forma de cristales de color ocre.

15 **Etapa 8** Síntesis de 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico



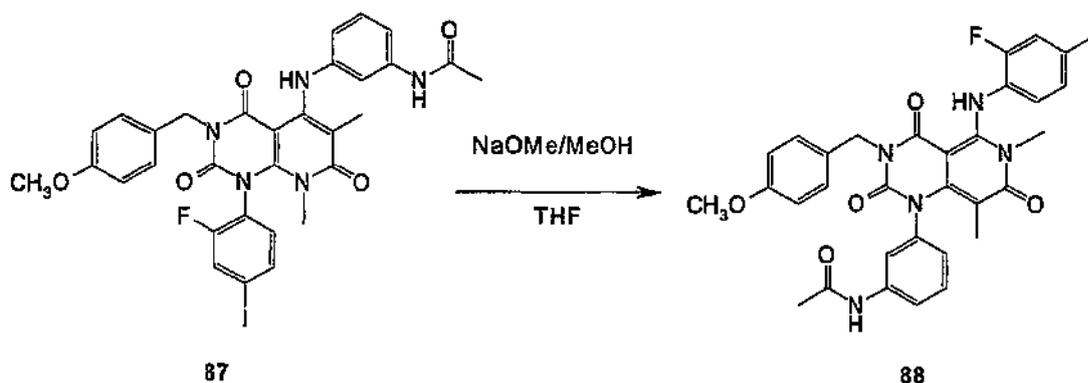
20 En una atmósfera de argón, a una solución de la 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-1H,8H-pirido[2,3-d]pirimidina-2,4,7-triona **85** (14,1 g) en cloroformo (70,0 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (3,79 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico **56** (5,47 ml) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó con refrigeración con hielo durante 1 h, y a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para conseguir la división. La capa orgánica se lavó una vez con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, dos veces con ácido clorhídrico 1 N, y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Al producto bruto obtenido se le añadió alcohol isopropílico (35,0 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a una temperatura exterior de 95°C durante 30 min. Después de dejar enfriar con agitación a temperatura ambiente, se añadió alcohol isopropílico (35,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con alcohol isopropílico y se secaron para dar 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **86** (14,4 g, rendimiento de 82,8%) en forma de cristales de color pardo.

**Etapa 9** Síntesis de N-{3-[1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]-fenil}acetamida



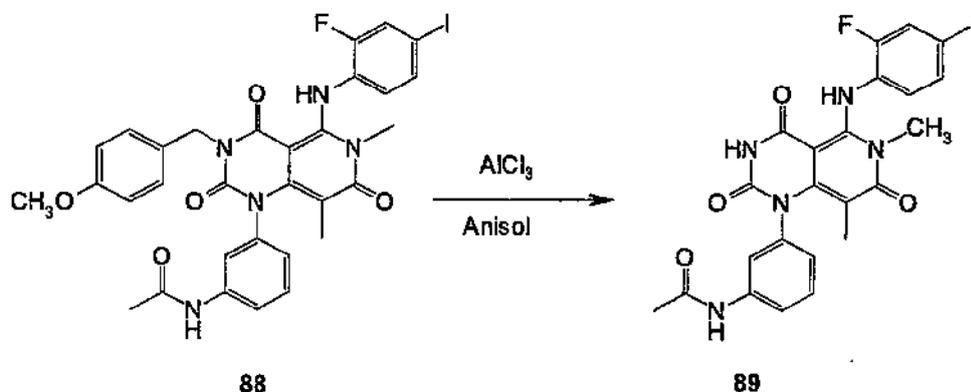
5 Al 1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-il-éster del ácido trifluorometanosulfónico **86** (1,10 g) y la 3'-aminoacetanilida **57** (285 mg) se les añadieron, N,N-dimetilacetamida (2,20 ml) y 2,6-lutidina (221 ml), y la mezcla se agitó a 130°C durante 2 h. Después de dejar que se alcanzara de nuevo la temperatura ambiente, se añadió gota a gota metanol (12,0 ml) con agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron para dar N-{3-[1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}acetamida **87** (1,04 g, rendimiento de 94,6%) en forma de cristales incoloros.

15 **Etapa 10** Síntesis de N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



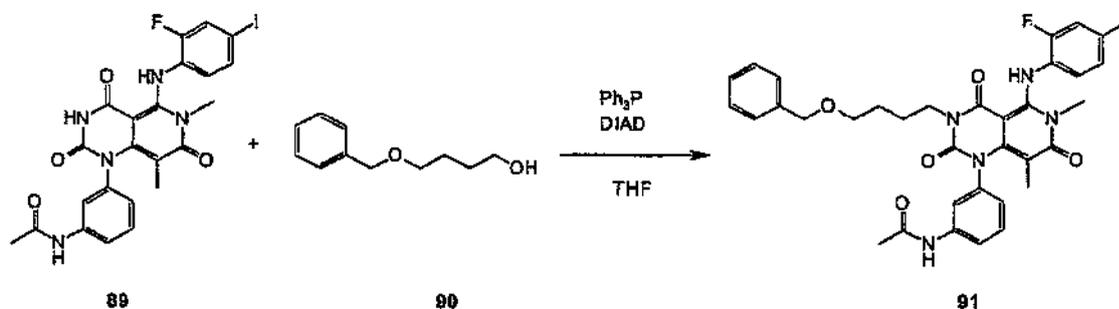
20 A una solución (305 mg) de metóxido sódico al 28% en metanol se le añadieron tetrahidrofurano (4,00 ml) y N-{3-[1-(2-fluoro-4-yodofenil)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahidropirido[2,3-d]pirimidin-5-ilamino]fenil}-acetamida **87** (1,00 g). La pared interna se lavó con tetrahidrofurano (4,00 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió ácido clorhídrico 2 N (900 µl), y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió alcohol isopropílico, metanol y agua, y después de calentar a reflujo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con metanol, y se secaron para dar la N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **88** (974 mg, rendimiento de 97,2%) en forma de cristales incoloros.

**Etapa 11** Síntesis de N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



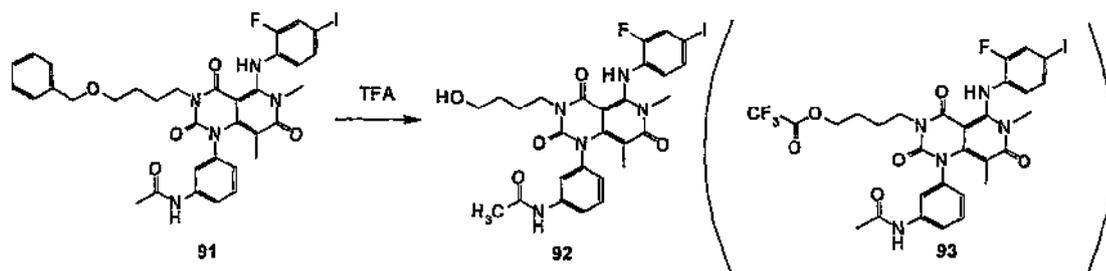
5  
 A una suspensión de N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(4-metoxibencil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **88** (960 mg) en anisol (10,0 ml) se le añadió cloruro de aluminio (1,94 g) con agitación en un baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 37 horas, se añadió gota a gota metanol (12,0 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (12,0 ml), y se añadió gota a gota ácido clorhídrico 2 N (20,0 ml) con agitación en un baño de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió hexano (10,0 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con hexano, agua y metanol, y se secaron para dar la N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **89** (620 mg, rendimiento de 78,1%) en forma de cristales incoloros.

15  
**Etapa 12** Síntesis de N-{3-[3-(4-benciloxibutil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



20  
 En una atmósfera de argón, a una suspensión de la N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **89** (75,0 mg), alcohol 4-benciloxibutílico **90** (25,0 µl) y trifetilfosfina (37,0 mg) en tetrahidrofurano (1,00 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (28,0 µl) con agitación y con refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se añadieron alcohol 4-benciloxibutílico (13,0 µl), trifetilfosfina (19,0 mg) y azodicarboxilato de diisopropilo (14,0 µl). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, y se añadieron agua y acetato de etilo para conseguir la división. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:acetato de etilo = 2:1 → 1:1) y por cromatografía de capa fina (hexano:acetona = 1:1) para una purificación adicional para dar la N-{3-[3-(4-benciloxibutil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **91** (74 mg, rendimiento de 77%) en forma de un compuesto amorfo amarillo pálido.

**Etapa 13** Síntesis de N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(4-hidroxi-butil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida



5 La N-{3-[3-(4-benciloxibutil)-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **91** (74 mg) se agitó a reflujo durante 5,5 horas en ácido trifluoroacético (1,00 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico para conseguir la división. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter diisopropílico (1,00 ml), y la mezcla se agitó a 60°C para permitir que se enfriara a temperatura ambiente con agitación. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con éter diisopropílico, y se secaron para dar el compuesto **93** (26 mg) en forma de cristales incoloros. El compuesto **93** se agitó en una solución de mezcla de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (300 µl), metanol (300 µl) y acetato de etilo (300 µl) a temperatura ambiente durante 1 h, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron acetato de etilo, hexano y éter dietílico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con hexano y se secaron para dar la N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3-(4-hidroxi-butil)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **92** (5 mg, rendimiento de 8%) en forma de cristales incoloros.

#### Ejemplos 4-2, 4-4-15, 4-17-143 y 4-145-148

25 Se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 4-2, 4-4-15, 4-17-133 y 4-138-4-140 de la misma forma que en los Ejemplos 4-1, 4-3 y 4-16. Además, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 4-83-86, Ejemplos 4-134-137, 4-141-143 y 4-145-148 de la misma forma que en el Ejemplo 4-144. Las fórmulas estructurales de los mismos se muestran en la Tabla 4-1 a 4-25 con los Ejemplos 4-1, 4-3, 4-16 y 4-144.

Tabla 4-1

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-1		4-2	
4-3		4-4	
4-5		4-6	

Tabla 4-2

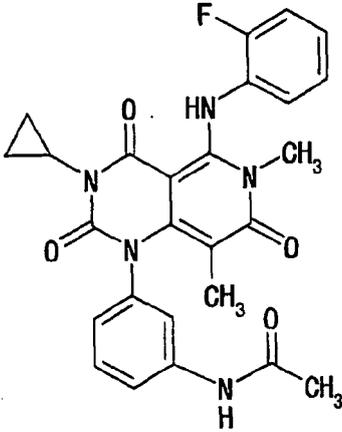
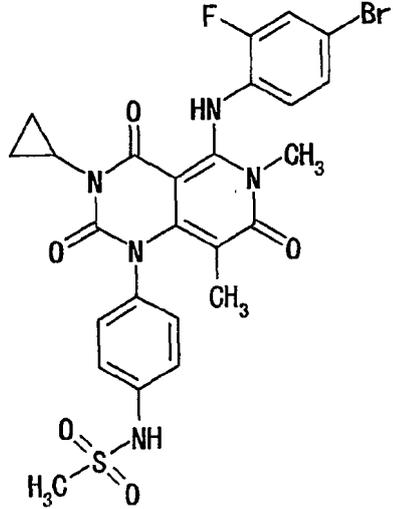
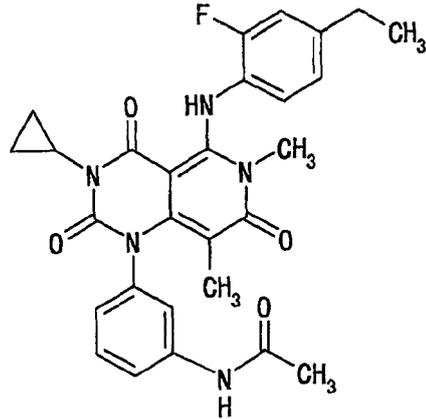
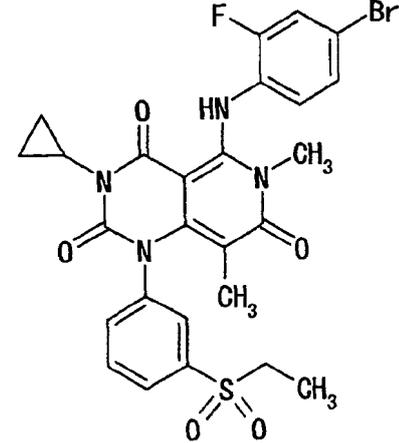
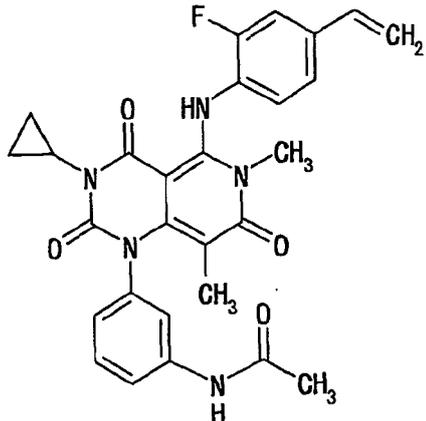
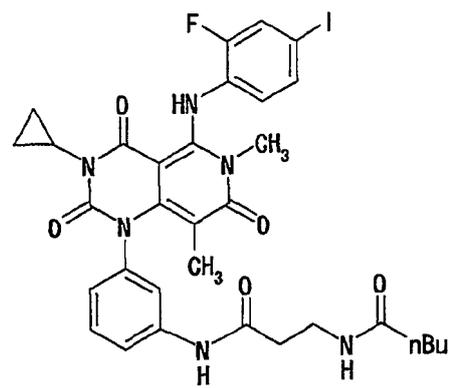
Ej. N°	Fórmula Estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-7		4-8	
4-9		4-10	
4-11		4-12	

Tabla 4-3

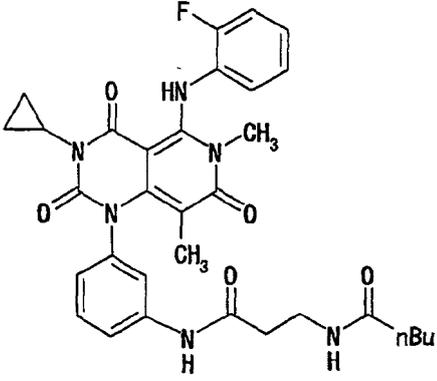
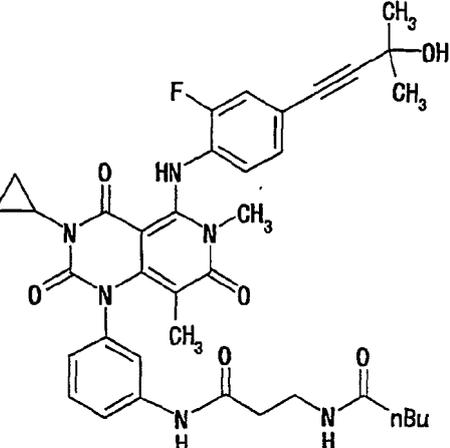
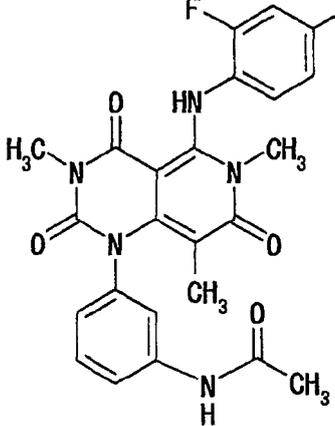
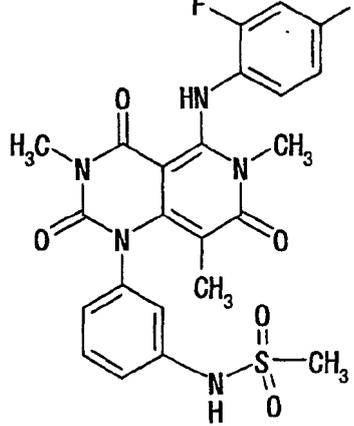
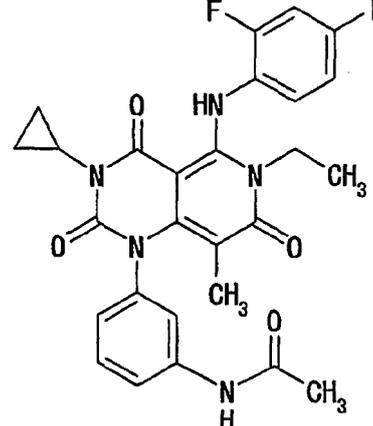
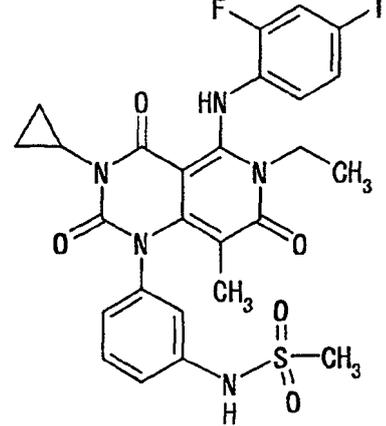
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-13		4-14	
4-15		4-16	
4-17		4-18	

Tabla 4-4

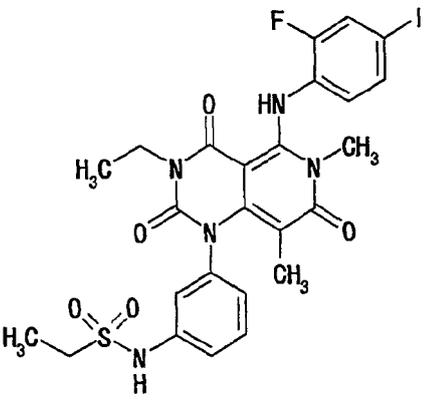
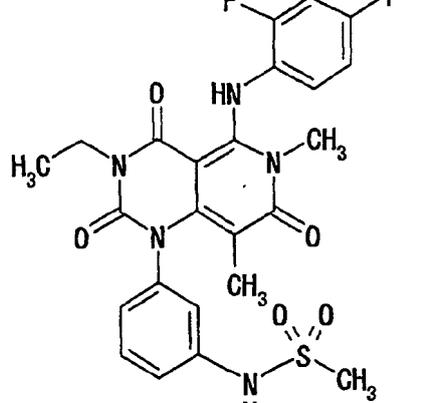
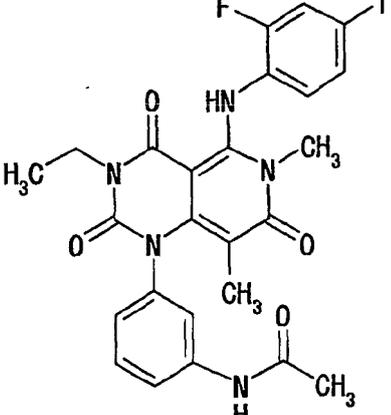
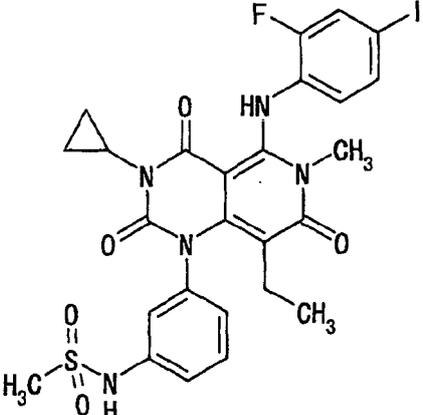
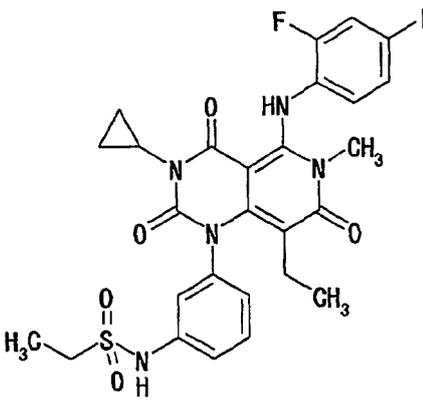
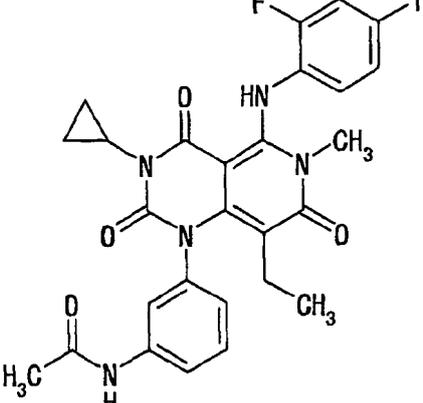
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-19		4-20	
4-21		4-22	
4-23		4-24	

Tabla 4-5

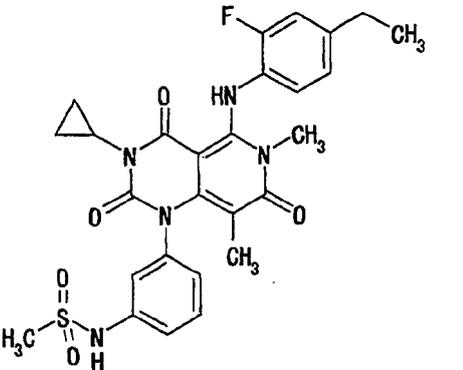
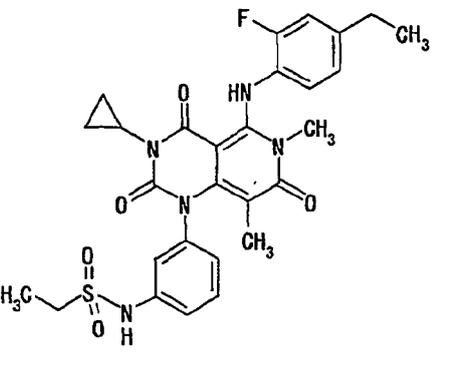
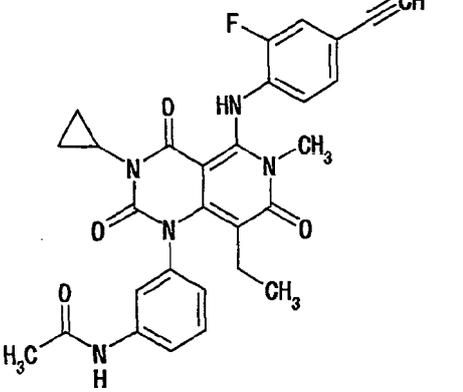
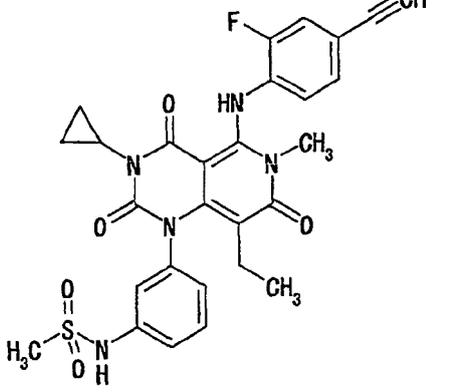
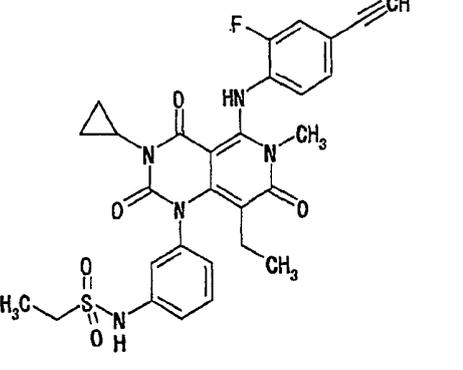
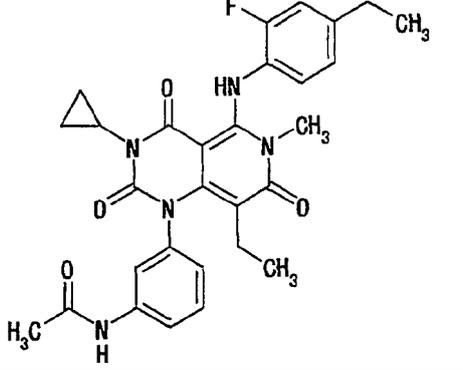
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-25		4-26	
4-27		4-28	
4-29		4-30	

Tabla 4-6

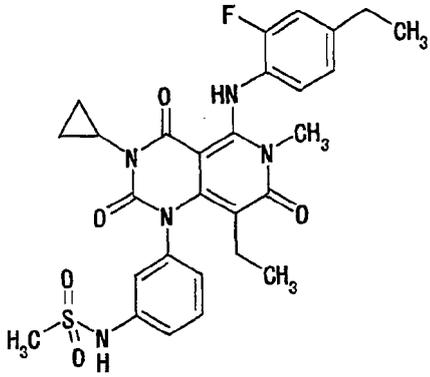
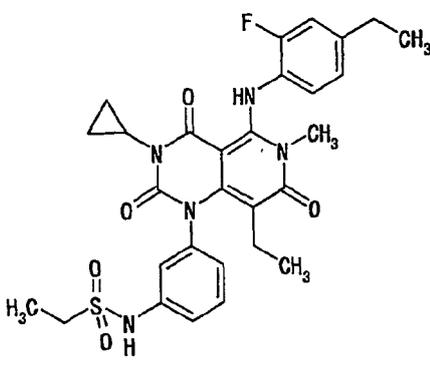
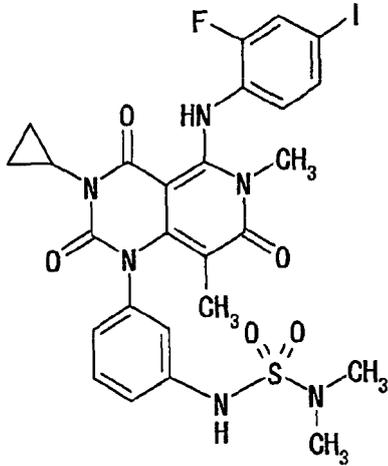
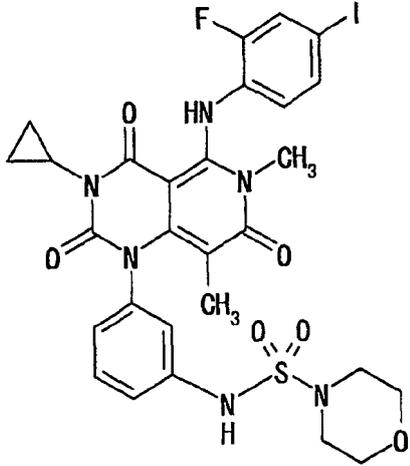
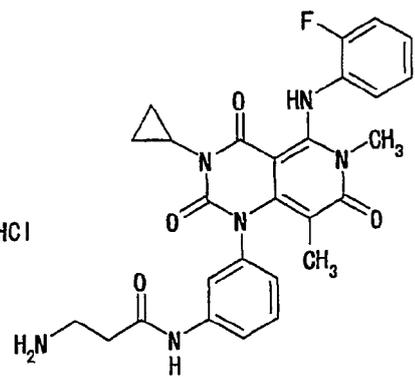
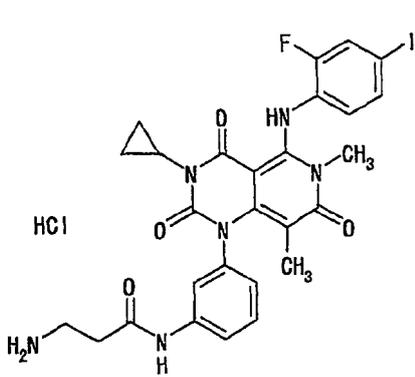
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-31		4-32	
4-33		4-34	
4-35	<p>HCl</p> 	4-36	<p>HCl</p> 

Tabla 4-7

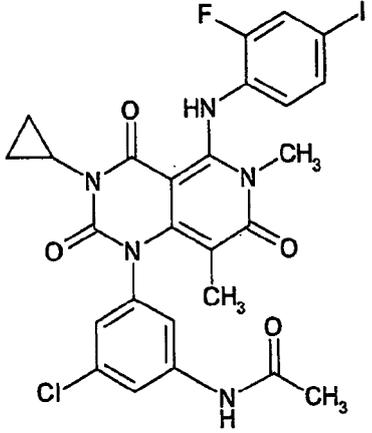
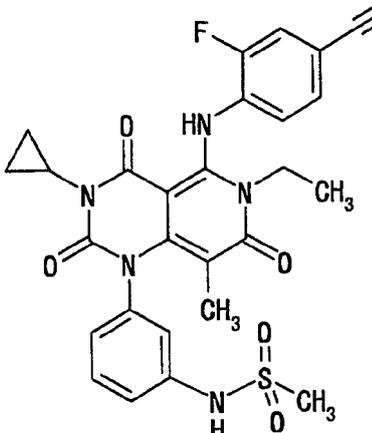
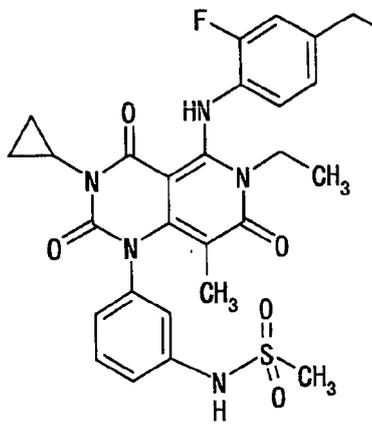
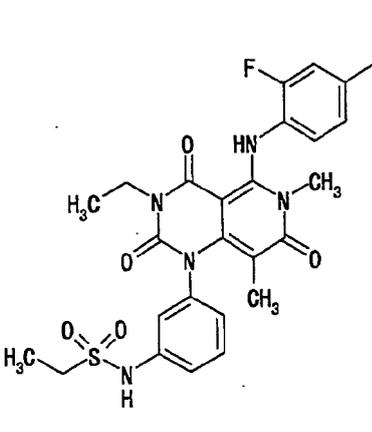
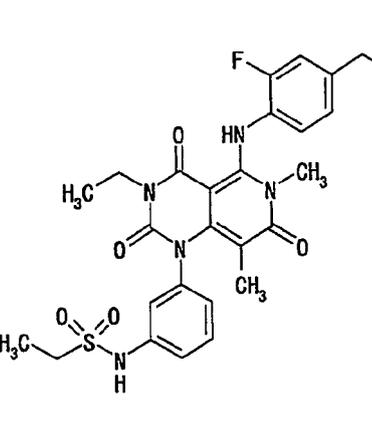
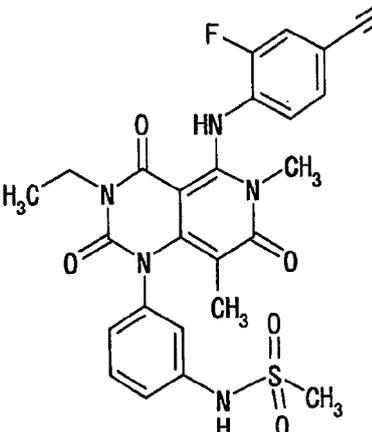
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-37		4-38	
4-39		4-40	
4-41		4-42	

Tabla 4-8

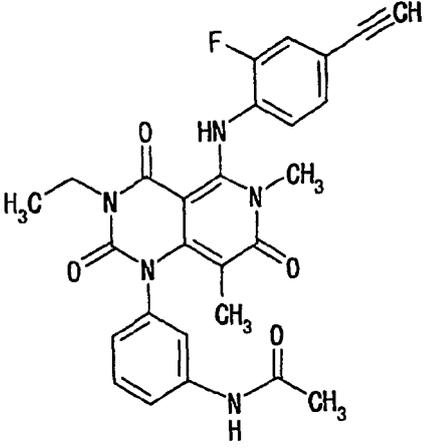
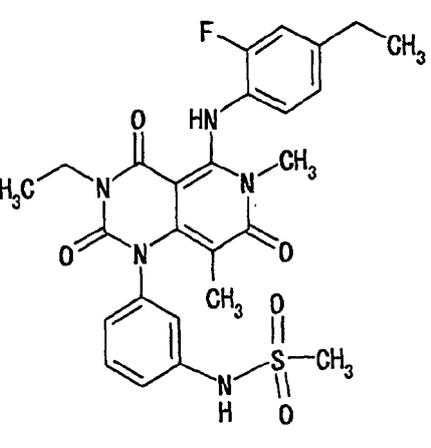
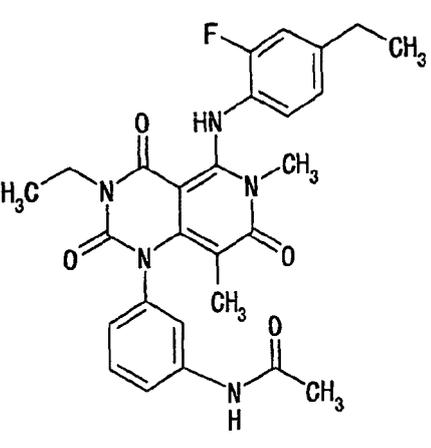
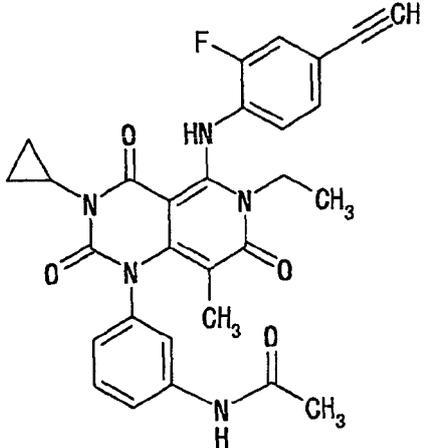
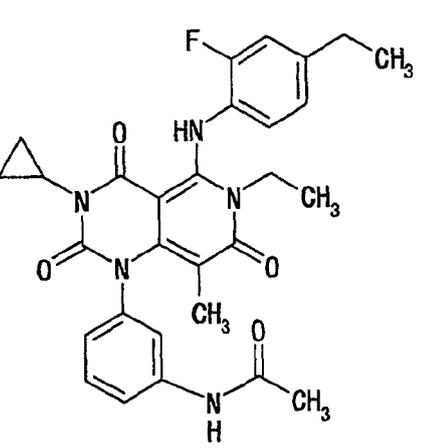
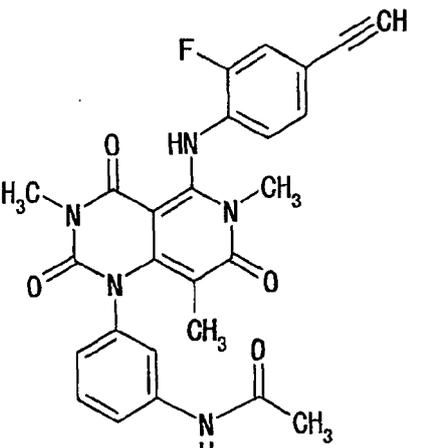
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-43		4-44	
4-45		4-46	
4-47		4-48	

Tabla 4-9

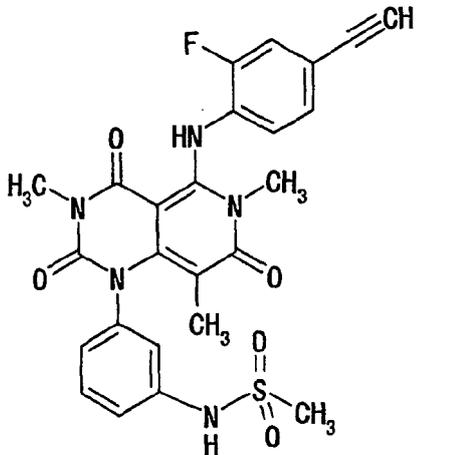
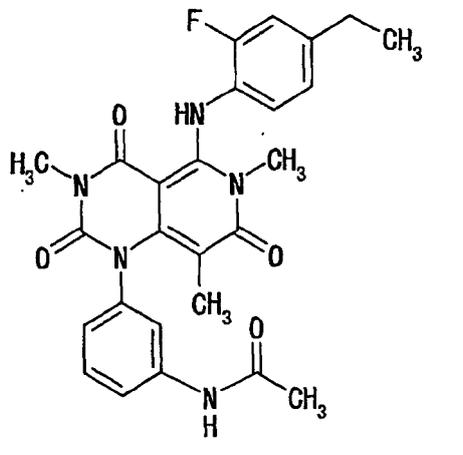
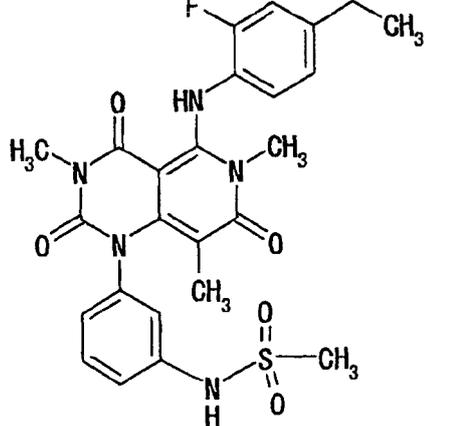
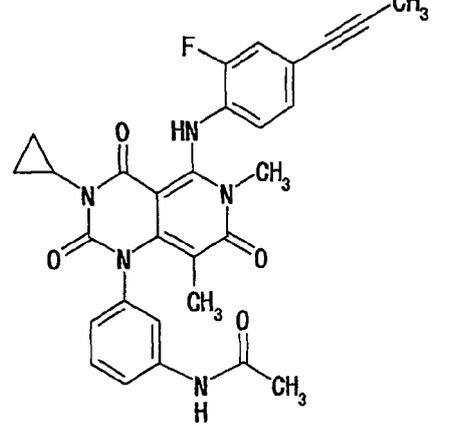
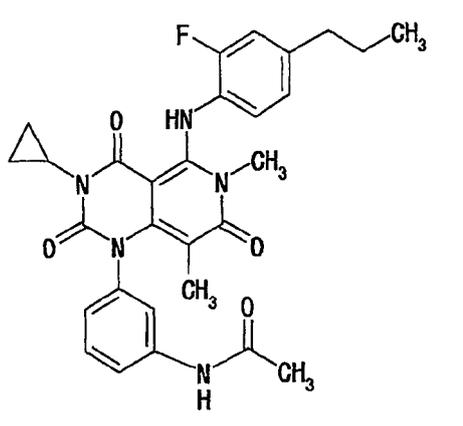
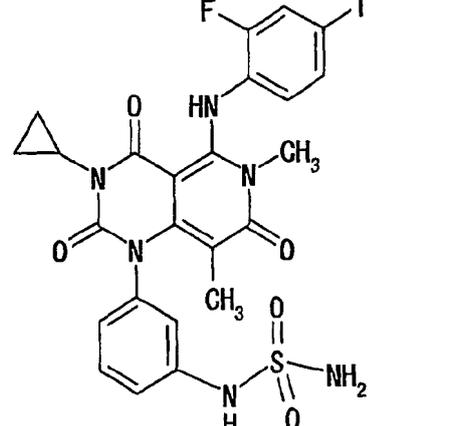
Ej. N°	Fórmula Estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-49		4-50	
4-51		4-52	
4-53		4-54	

Tabla 4-10

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-55		4-56	
4-57		4-58	
4-59		4-60	

Tabla 4-11

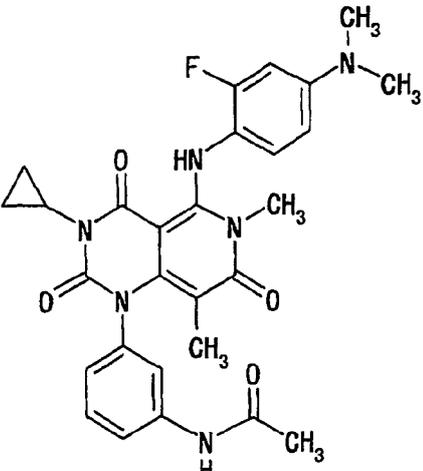
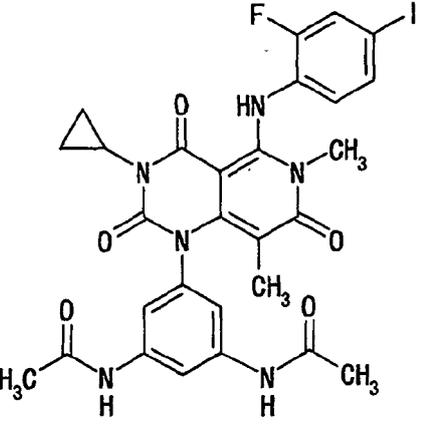
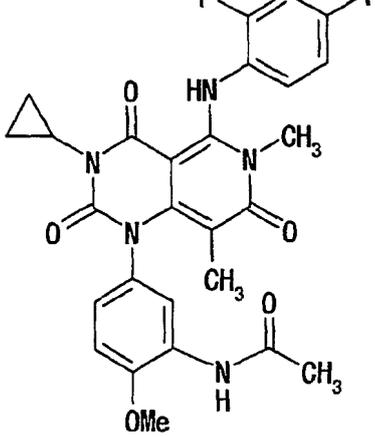
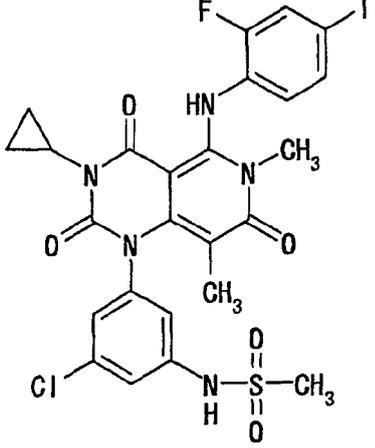
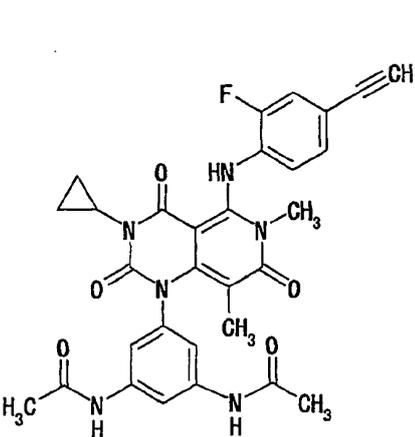
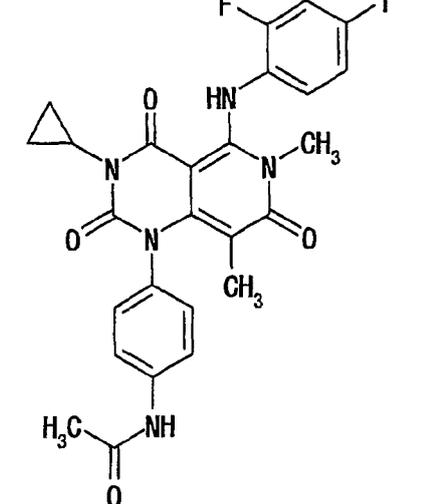
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-61		4-62	
4-63		4-64	
4-65		4-66	

Tabla 4-12

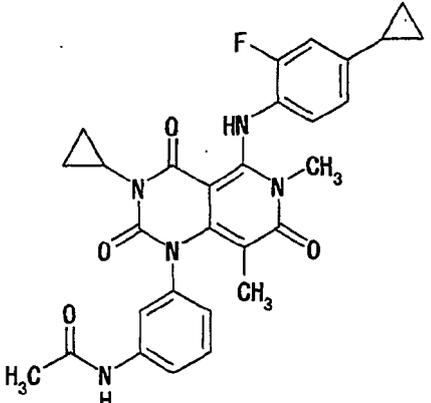
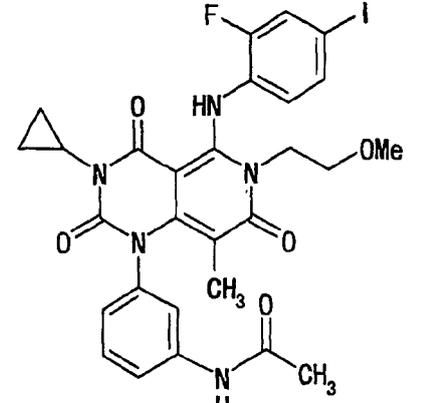
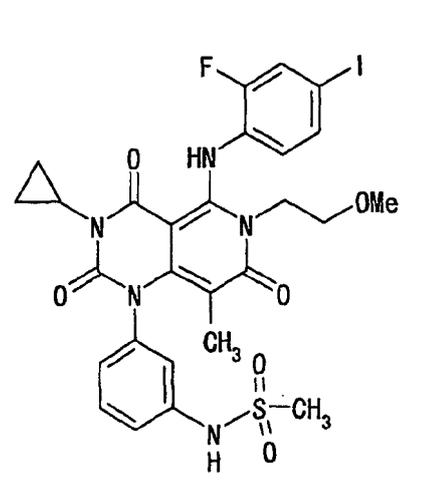
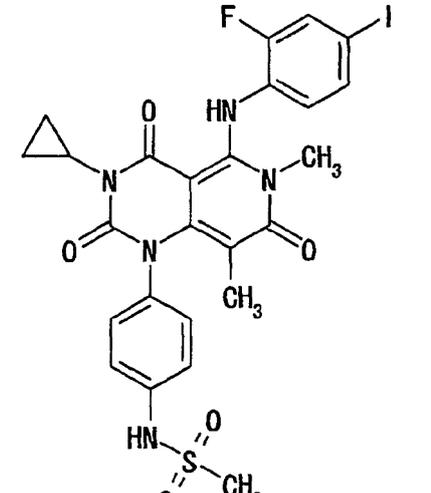
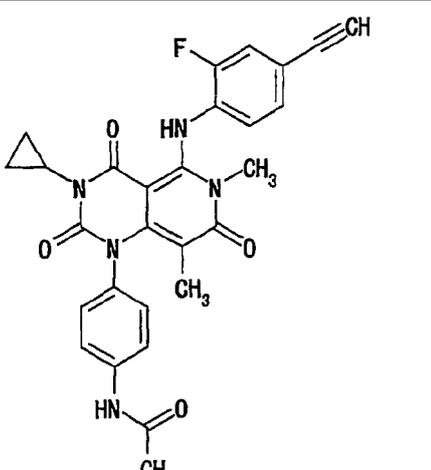
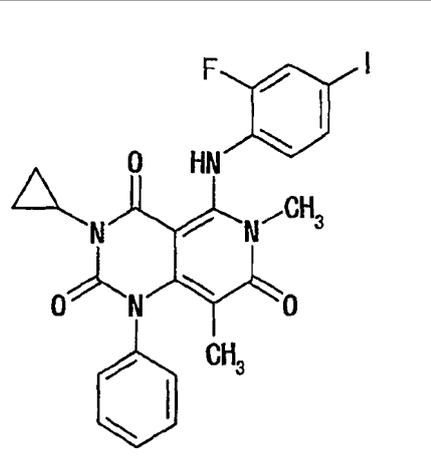
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-67		4-68	
4-69		4-70	
4-71		4-72	

Tabla 4-13

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-73		4-74	
4-76		4-76	
4-77		4-78	

Tabla 4-14

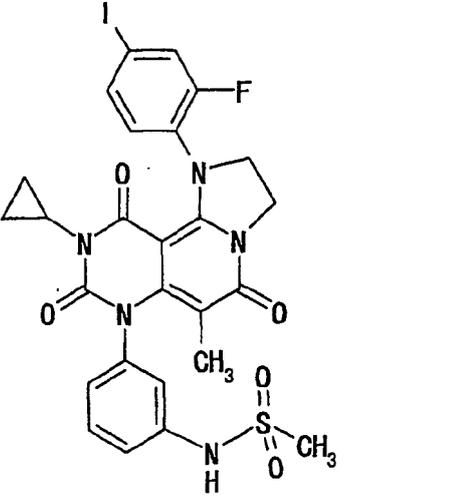
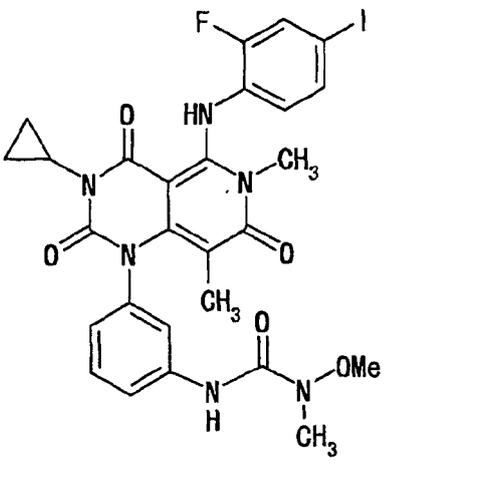
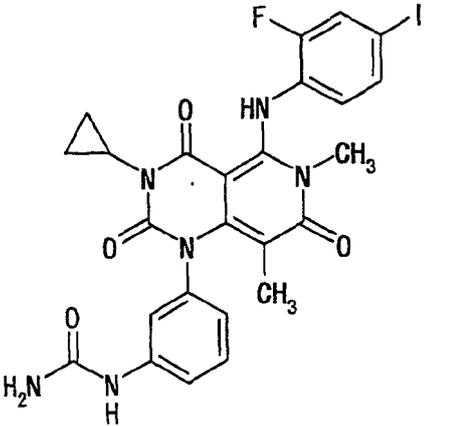
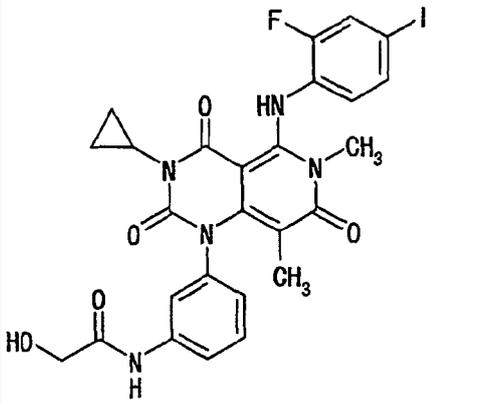
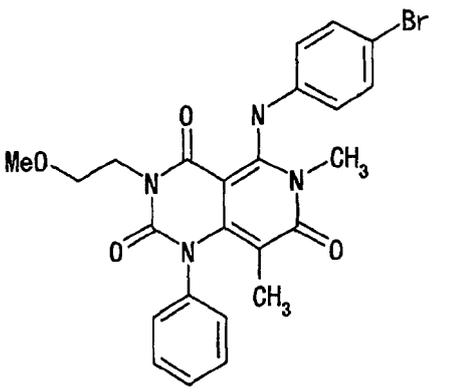
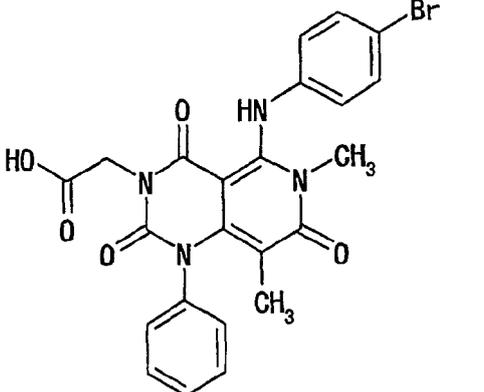
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-79		4-80	
4-81		4-82	
4-83		4-84	

Tabla 4-15

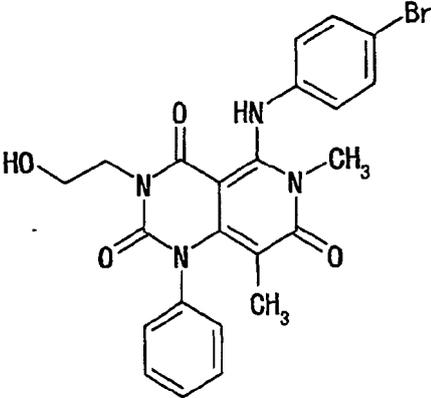
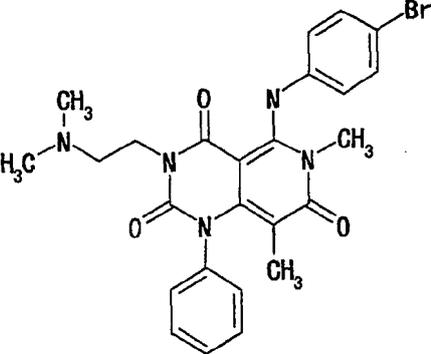
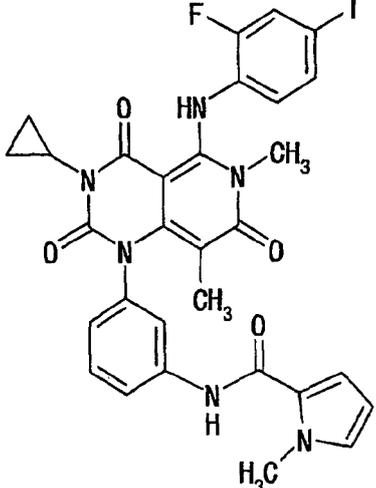
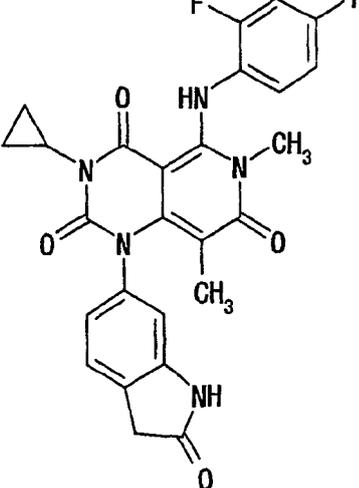
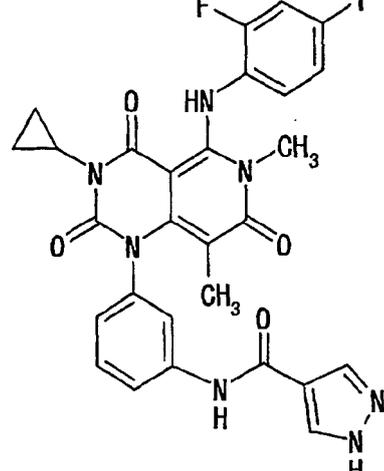
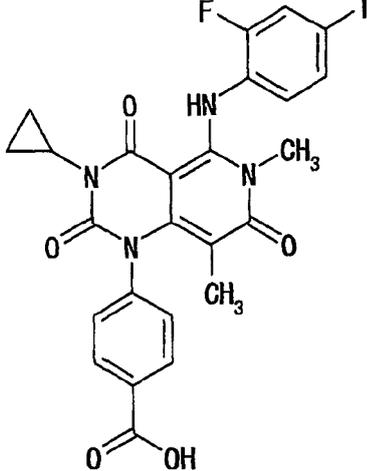
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-85		4-86	
4-87		4-88	
4-89		4-90	

Tabla 4-16

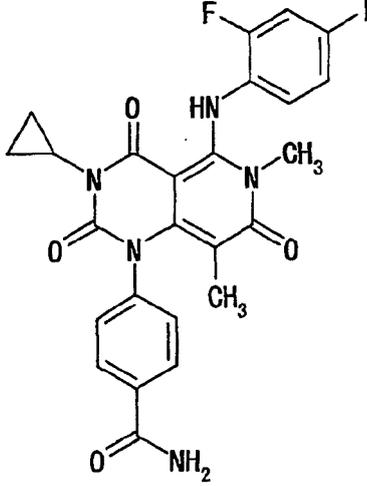
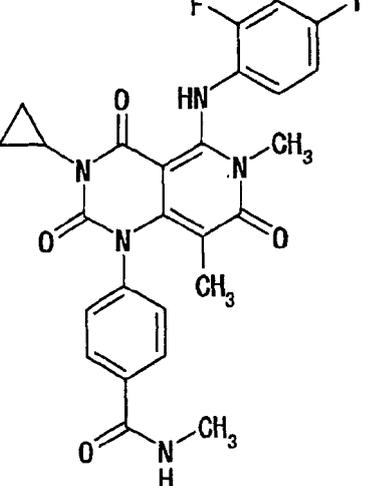
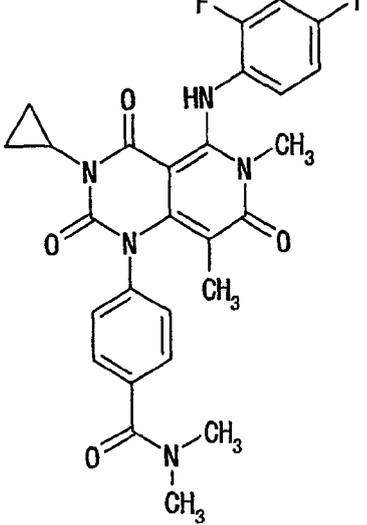
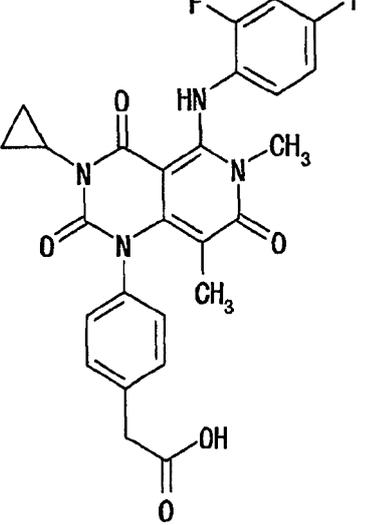
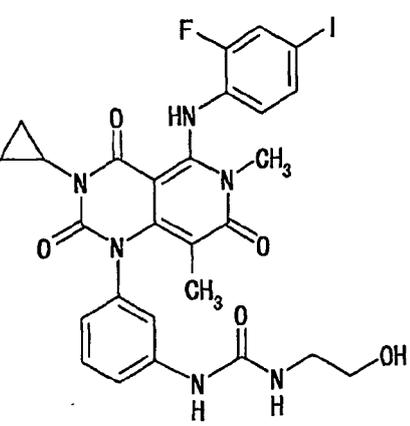
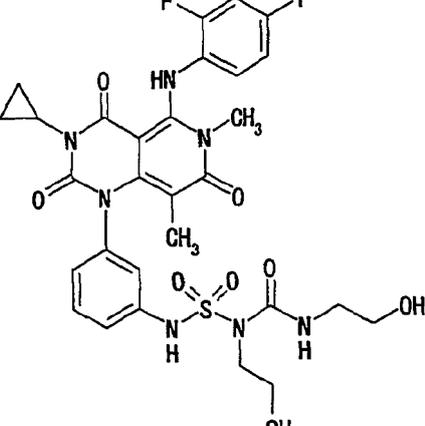
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-91		4-92	
4-93		4-94	
4-95		4-96	

Tabla 4-17

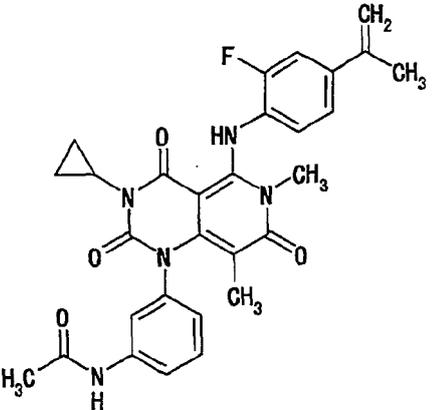
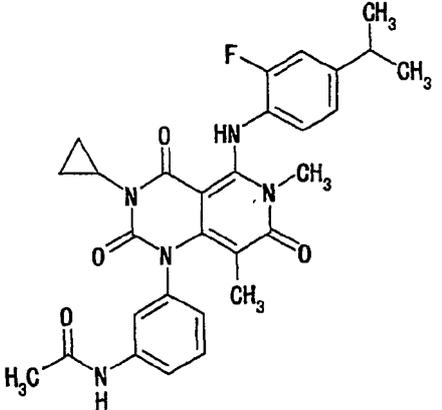
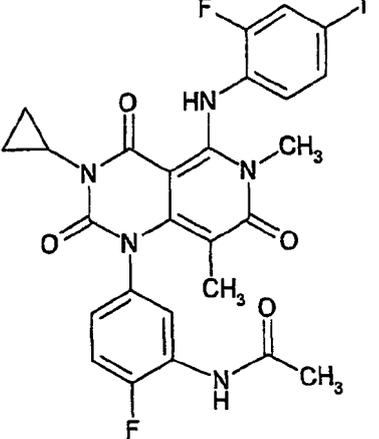
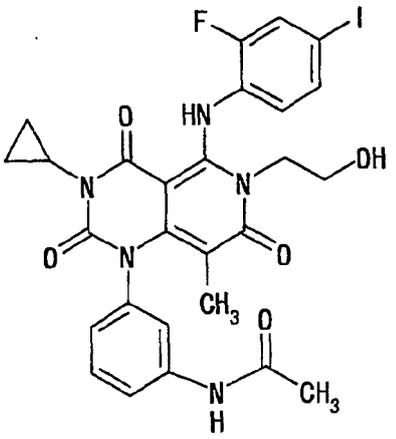
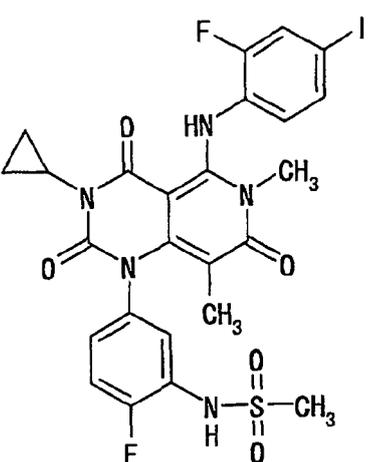
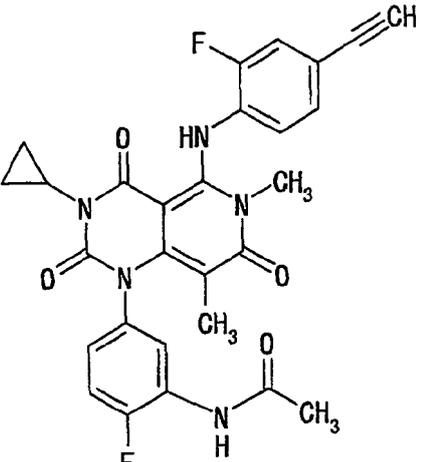
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-97		4-98	
4-99		4-100	
4-101		4-102	

Tabla 4-18

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-103		4-104	
4-105		4-106	
4-107		4-108	

Tabla 4-19

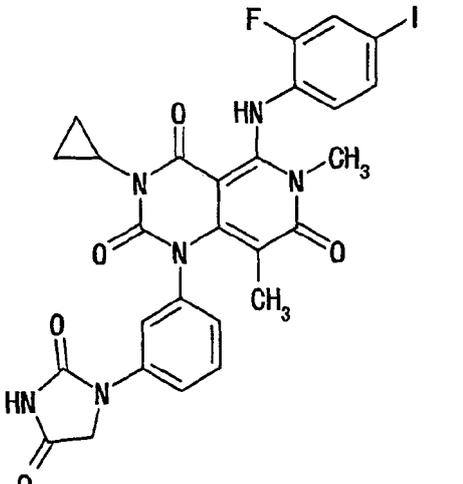
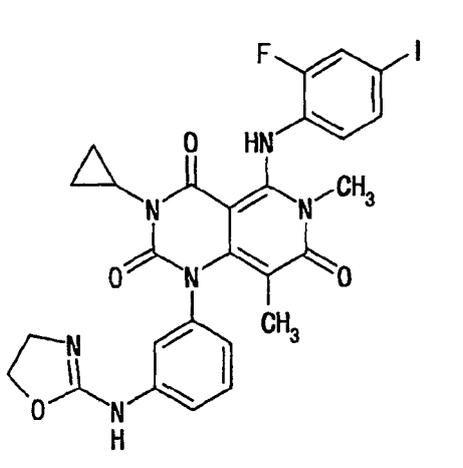
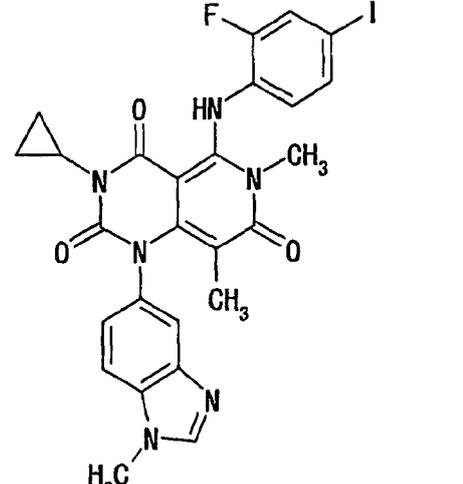
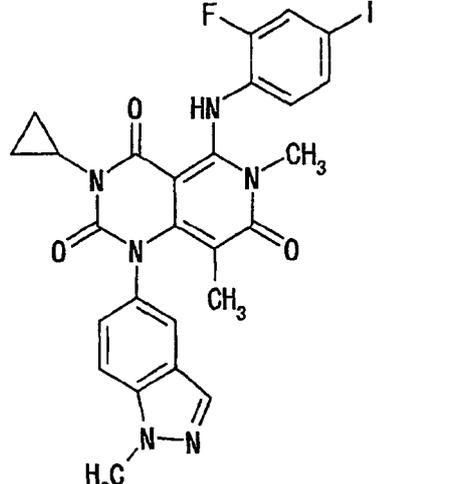
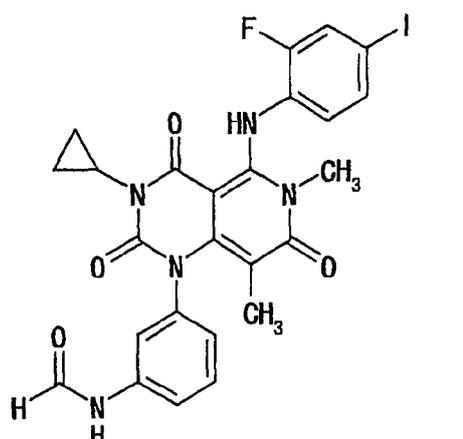
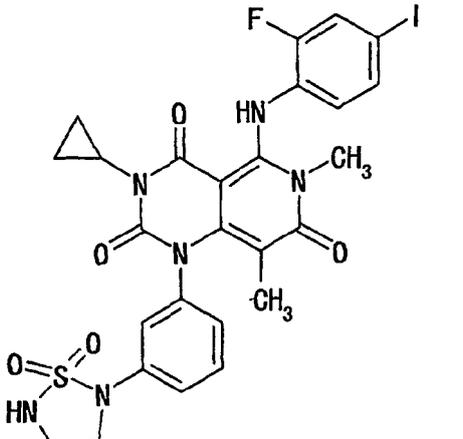
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-109		4-110	
4-111		4-112	
4-113		4-114	

Tabla 4-20

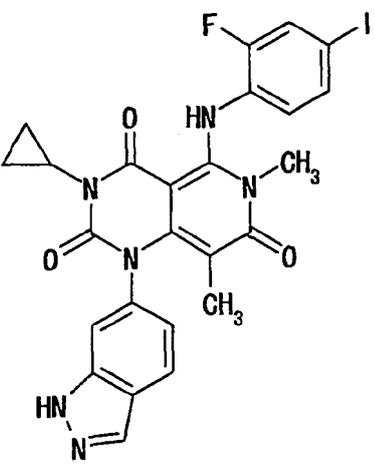
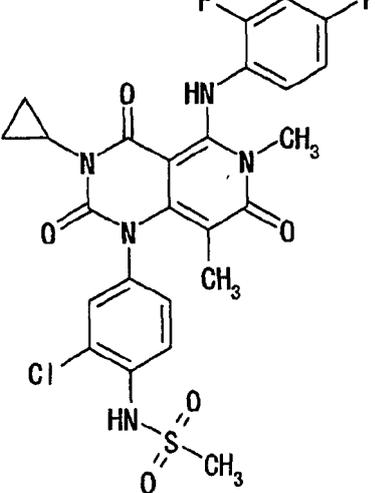
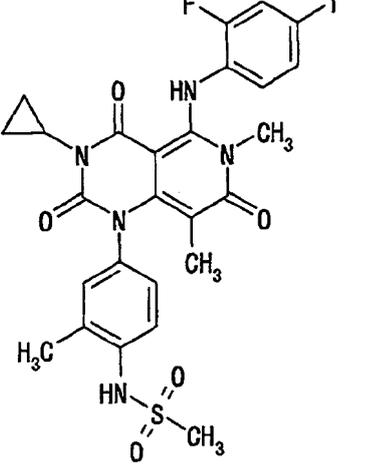
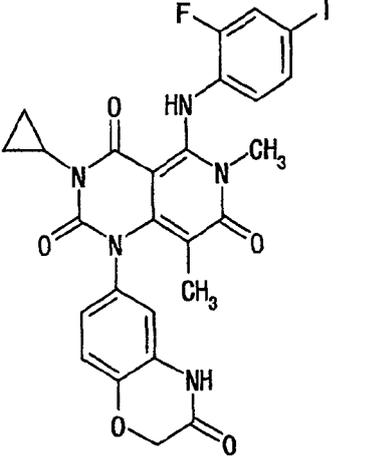
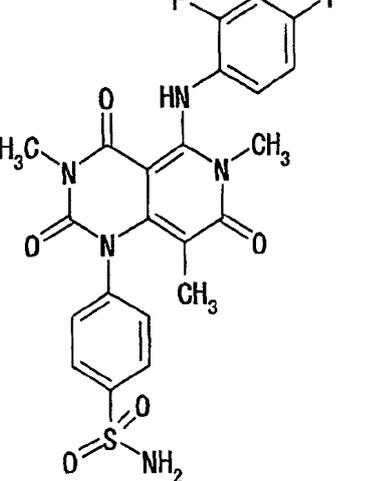
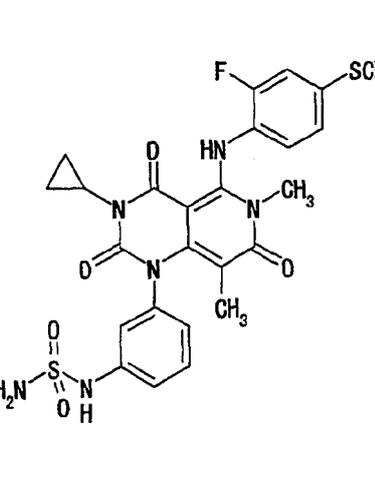
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-115		4-116	
4-117		4-118	
4-119		4-120	

Tabla 4-21

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-121		4-122	
4-123		4-124	
4-125		4-126	

Tabla 4-22

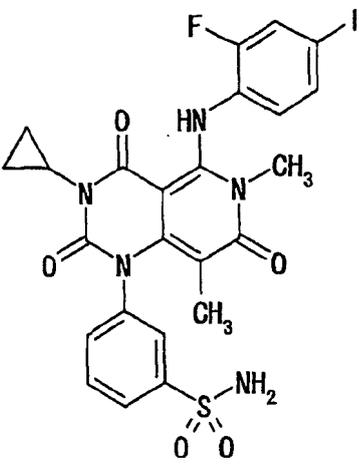
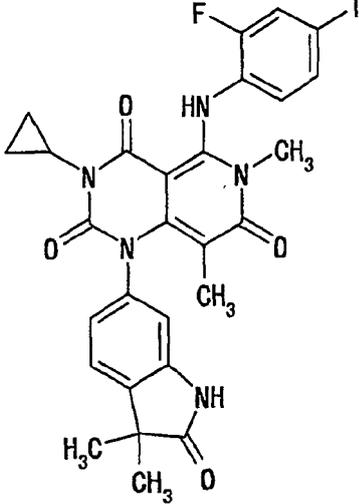
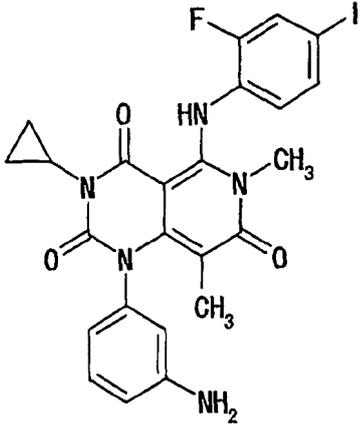
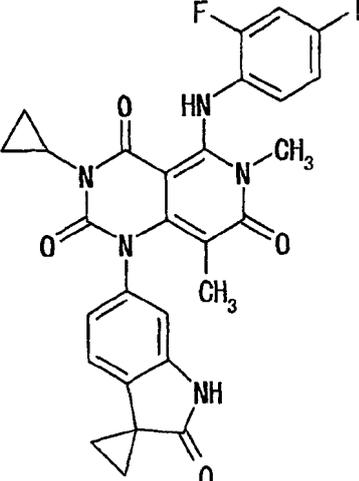
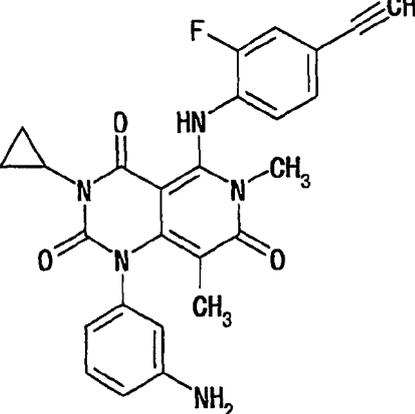
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-127		4-128	
4-129		4-130	
4-131			

Tabla 4-23

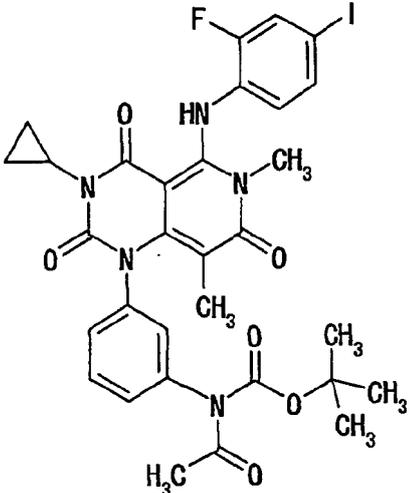
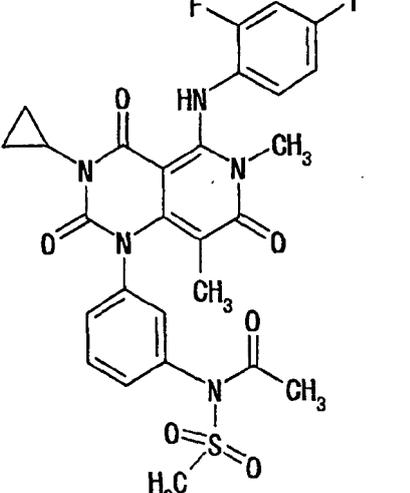
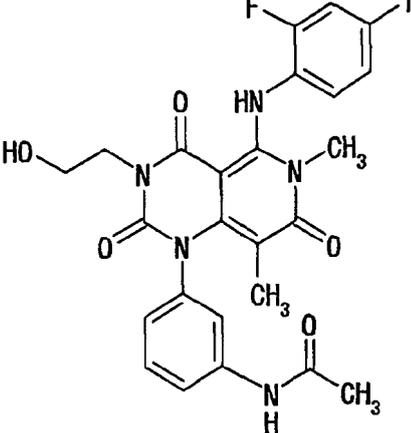
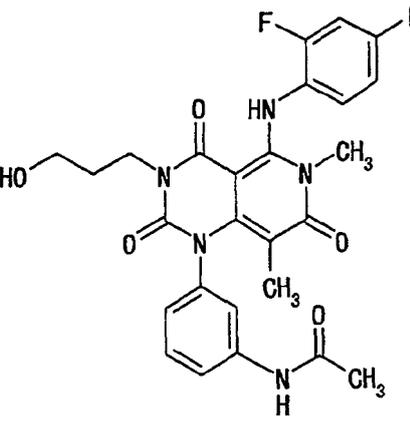
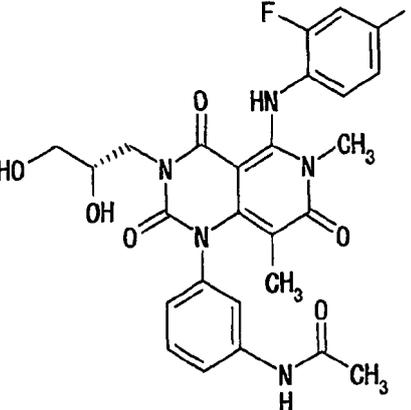
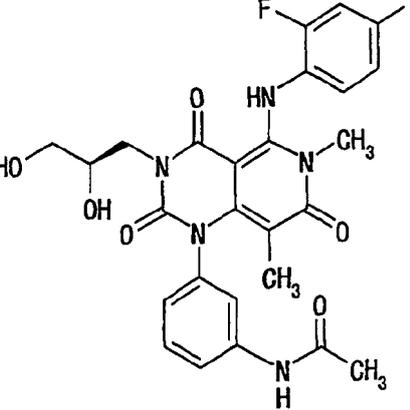
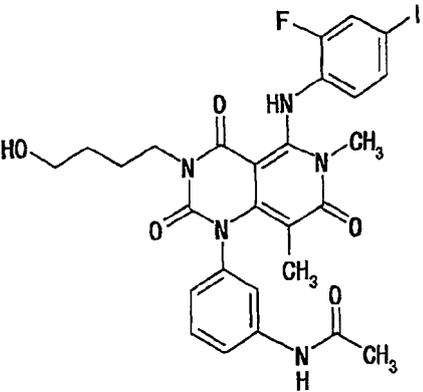
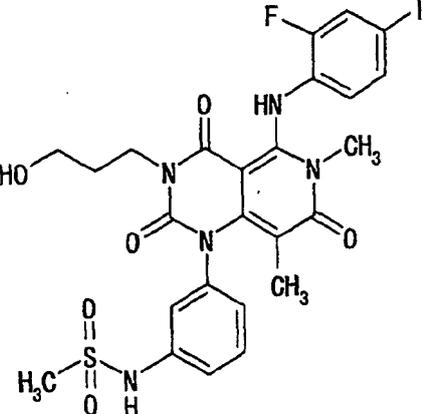
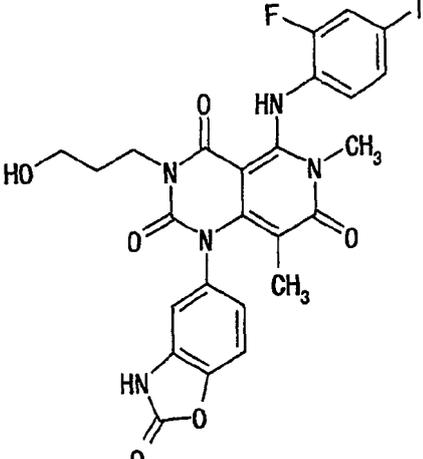
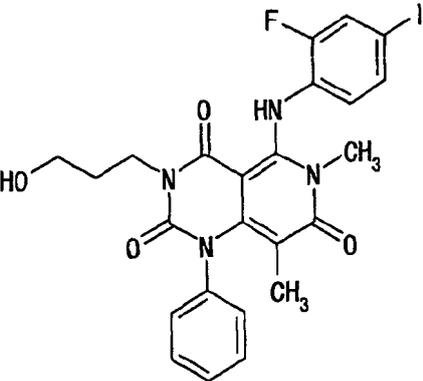
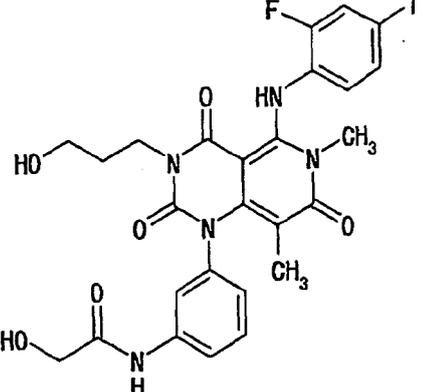
Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-132		4-133	
4-134		4-135	
4-136		4-137	

Tabla 4-24

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-138		4-139	
4-140		4-141	
4-142		4-143	

Tabla 4-25

Ej. N°	Fórmula estructural	Ej. N°	Fórmula estructural
4-144		4-145	
4-145		4-147	
4-148			

**Ejemplo 4-149**

Por tratamiento de la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **59** por un método convencional se obtuvieron la sal de sodio, hidrato, solvato de ácido acético, solvato de sulfóxido de dimetilo, solvato de etanol, solvato de nitrometano, solvato de clorobenceno, solvato de 1-pentanol, solvato de alcohol isopropílico, solvato de etilenglicol y solvato de 3-metilbutanol de la misma.

Sal de sodio de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,35-0,41 (m, 2H), 0,71-0,77 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,18-2,24 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 6,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 616 [MH]<sup>+</sup>.

N-{3-[3-Ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida hidrato:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 616 [MH]<sup>+</sup>.

Solvato de ácido acético de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,9 l (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,62 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 10,4 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 11,94 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 616 [MH]<sup>+</sup>.

Solvato de dimetilsulfóxido de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,76-0,82 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,62 (s, 6H), 2,71-2,77 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 6,70 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,32 (s a, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1H), 7,71 (s a, 2H), 11,30 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 616 [MH]<sup>+</sup>.

Solvato de etanol de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,40-3,49 (m, 2H), 4,33 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J =

8,2 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

MS (ESI) *m/z* 616 [MH]<sup>+</sup>.

Solvato de nitrometano de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

Solvato de clorobenceno de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 5H), 7,50-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

Solvato de 1-pentanol de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,70 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7, 0 Hz, 1,5H), 0,90-0,99 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 5H), 1,35-1,44 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,33-3,41 (m, 1H), 4,30 (t, J = 5,1 Hz, 0,5H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,74-7,81 (m, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

Solvato de alcohol isopropílico de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s,

3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 1H), 4,34 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

5 Solvato de etilenglicol de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,36-3,41 (m, 4H), 4,37-4,44 (m, 2H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

10 Solvato de 1-butanol de N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6, 7 Hz, 6H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,31 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 2H), 4,26 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,78 (dd, J = 1,9, 10,2 Hz, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

#### Ejemplo 4-150

20 Por tratamiento de la N-{3-[3-ciclopropil-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida **62** de acuerdo con un método convencional, se obtuvo solvato de ácido acético.

25 Solvato de ácido acético de N-{3-[3-ciclopropil-5-(4-etinil-2-fluorofenilamino)-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida:  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,60-0,70 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 11,3 Hz, 1H), 7,57-7,62 (m, 2H), 10,09 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 11,94 (s, 1H).  
 MS (ESI) *m/z* 514 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4-151

35 Por tratamiento de la N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida **72** de acuerdo con un método convencional, se obtuvo una sal de sodio.

Sal de sodio de N-{3-[5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-3,6,8-trimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}metanosulfonamida:  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,25 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 6,68 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 2H), 7,37 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H).  
 MS (ESI) *m/z* 626 [MH]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5 (evaluación del efecto inhibidor del crecimiento contra líneas de células cancerosas)

45 En una placa de 96 pocillos, se cultivaron células de la línea de células cancerosas renales ACHN o de la línea de células de cáncer colorrectal HT-29 a 1,0 x 10<sup>4</sup> células/90 µl/pocillo durante 24 horas, y después se añadió una sustancia de ensayo disuelta en DMSO (dimetilsulfóxido). Después de 18 horas, se añadió <sup>3</sup>H-timidina (0,25 µCi/pocillo) y las células se cultivaron durante 6 h. Usando un colector de células, las células se recuperaron en un filtro de vidrio UniFilter-96 GF/B y se midió la radiactividad <sup>3</sup>H captada por las células por medio de un TopCount (Packard). Como control se usó DMSO y la actividad de la sustancia de ensayo se expresó en la concentración (CI<sub>50</sub>) necesaria para inhibir la radiactividad <sup>3</sup>H captada por la célula a 50% de la del grupo de control. Las mediciones se realizaron por triplicado.

Los resultados se muestran en las Tablas 5-1 a 5-8 de acuerdo con lo siguiente.

55 A: no menor de 0,1 µM y menor de 1 µM  
 B: no menor de 0,01 µM y menor de 0,1 µM  
 C: menor de 0,01 µM

Tabla 5-1

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
1-1	B	C	1-117		A
1-2		A	1-126		A
1-7		A	1-127		A
1-11		A	1-129		A
1-55		A	1-132		A
1-88	A	A	1-133		A
1-89	A	B	1-136		A
1-95		A	1-138		A
1-96		A	1-140		A
1-97		A	1-142		A
1-99		A	1-143		A
1-100		A	1-151		A
1-106	A	A	1-152	A	B
1-111		A	1-153		A
1-112	A	B	1-156		A
1-113	A	A	1-159		A
1-114	A	A	1-163		A
1-116		A	1-164		B

Tabla 5-2

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
1-165		A	1-205	A	C
1-166		B	1-206		A
1-168		B	1-207	B	C
1-171		B	1-208	B	C
1-175		A	1-211		A
1-176	A	B	1-212	A	C
1-183		A	1-213	A	B
1-185	A	B	1-214		B
1-186		B	1-215		A
1-188	A	B	1-216		A
1-189		A	1-217		A
1-190		A	1-218		B
1-191	A	B	1-219	A	B
1-192	A	B	1-221	B	C
1-193	A	C	1-222	A	B
1-199	A	B	1-223	A	B
1-200	A	B	1-224	A	C
1-201		A	1-225		A

Tabla 5-3

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
1-226	A	B	1-253	A	B
1-227		B	1-255		A
1-228	A	B	1-257	C	C
1-229		A	1-258		A
1-230		A	1-259	A	C
1-232	A	B	1-260	C	C
1-233		A	1-262	B	C
1-234		A	1-263	A	C
1-235		A	1-264	A	B
1-236		A	1-265	A	B
1-240	B	B	1-266	A	C
1-242	A	B	1-267	A	B
1-243	A	B	1-268	B	B
1-244		A	1-270	A	B
1-245	B	C	1-271	B	C
1-246	A	B	1-272	B	B
1-249	A	B.	1-273		A
1-252		B	3-1	A	A

Tabla 5-4

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
1-274	C	C	1-295	A	B
1-275	B	C	1-296	A	C
1-276	A	B	1-297	B	C
1-277		B	1-298	B	C
1-278	A	B	1-299	A	B
1-279	A	B	1-301	A	B
1-282	A	B	1-302	B	C
1-283	A	B	1-303	A	B
1-284	A	B	1-304	A	B
1-285	B	B	1-305		B
1-286	B	C	1-307	A	B
1-287	A	B	1-308	A	B
1-288		B	1-309	B	C
1-289	C	C	1-310	B	C
1-290	B	C	1-311	C	C
1-292		B	1-313		B
1-293	A	A	1-313		B
1-294	B		1-315	A	B

Tabla 5-5

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
1-316	A	B	1-339	A	
1-317	A	B	1-340	B	C
1-318	A	C	1-341	B	C
1-319	C	C	1-342	A	C
1-320	B	C	1-343	A	B
1-321	B	C	3-4	B	C
1-322	B	C	3-5	B	C
1-324		B	3-6	A	C
1-325	A	B	3-7	C	C
1-326		A	3-8	B	C
1-327	A	B	4-1	C	C
1-328	A	B	4-2	C	C
1-333	B	C	4-3	B	C
1-334		A	4-4		A
1-335	A	B	4-5	A	B
1-336	B	C	4-6	B	C
1-337	B	C	4-7		A
1-338	B	C	4-9	B	C

Tabla 5-6

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
4-10	A	B	4-42	B	C
4-11	B	C	4-43	A	B
4-12	B	C	4-44	A	B
4-13		A	4-45	A	B
4-15	B	C	4-46	A	B
4-16	C	C	4-47	A	
4-19	B	C	4-48	B	C
4-20	B	C	4-49	B	C
4-21	B	C	4-50	A	B
4-25	B	C	4-51	B	C
4-26	B	C	4-52	A	A
4-27	A		4-53	A	B
4-33	C	C	4-54	C	C
4-34	C	C	4-55	B	C
4-37	A	B	4-56	A	B
4-39	A		4-57		A
4-40	B	C	4-58	B	C
4-41	B	B	4-59	B	C

Tabla 5-7

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
4-60	B	C	4-85		A
4-61	B	B	4-87	A	B
4-63		B	4-88	C	C
4-64	A	B	4-89	A	B
4-66	A	B	4-90	A	B
4-67	B	c	4-91	B	C
4-70	B	C	4-92	B	C
4-71	A	B	4-93	B	C
4-72	B	C	4-94	A	B
4-73	B	C	4-95	A	B
4-74	B	C	4-96	A	B
4-75		B	4-97	B	C
4-76	B	C	4-98	B	C
4-77	B	C	4-99	A	C
4-78	A	B	4-101	B	C
4-80	B	C	4-102	A	B
4-81	B	C	4-103	A	C
4-82	B	C	4-104	C	C

Tabla 5-8

Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>		Ejemplo N°	Cl <sub>50</sub>	
	Célula ACHN	Célula HT-29		Célula ACHN	Célula HT-29
4-105	B	C	4-121	B	C
4-106	B	C	4-122	B	C
4-107	B	C	4-123	A	C
4-108	B	C	4-124	B	C
4-109	B	C	4-125	C	C
4-110	B	C	4-126	C	C
4-111	A	B	4-127	B	C
4-112	A	C	4-128	B	C
4-113	C	C	4-133		A
4-114	B	C	4-135		A
4-115	B	C	4-138		A
4-116	A	C	4-140		A
4-117	A	C	4-145		A
4-118	B	C	4-146		A
4-119	B	C	4-147		A
4-120	B	C	4-148		A

**Ejemplo 6** (evaluación de la actividad de inducción de p15)

- 5 En una placa de 6 pocillos se cultivaron células ACHN o células HT-29 a  $2,5 \times 10^5$  células/1,8 ml/pocillo durante 24 horas, y después se añadió una sustancia de ensayo (0,1  $\mu$ M) disuelta en DMSO. Después de 24 horas, las células se separaron usando tripsina-EDTA (ácido etilendiamina tetraacético) y se solubilizaron con tampón de muestra NuPAGE LDS (Invitrogen). Usando un kit de ensayo de proteínas RC DC (BIO-RAD), se cuantificó la concentración de proteínas de la muestra y se analizó una muestra en una cantidad correspondiente a 10  $\mu$ g de BSA (albúmina de suero bovino) por transferencia de Western usando un anticuerpo anti-p15. La densidad de la banda teñida con el anticuerpo anti-p15 se midió con un densitómetro para cuantificar la cantidad de proteína p15. Como control se usó DMSO y el ensayo se realizó con n=2 y se determinó la cantidad media de proteína.

- 15 Los resultados se muestran en las Tablas 6-1 a 6-6 de acuerdo con lo siguiente.  
+ : en comparación con DMSO, inducción no menor de 1,5-veces de proteína p15

**Tabla 6-1**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
1-1	+	1-43	+
1-4	+	1-46	+
1-6	+	1-49	+
1-7	+	1-51	+
1-8	+	1-53	+
1-9	+	1-55	+
1-11	+	1-65	+
1-12	+	1-77	+
1-16	+	1-78	+
1-17	+	1-79	+
1-26	+	1-80	+
1-33	+	1-81	+
1-34	+	1-84	+
1-35	+	1-85	+
1-36	+	1-86	+
1-37	+	1-88	+
1-38	+	1-89	+
1-40	+	1-92	+

**Tabla 6-2**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
1-93	+	1-114	+
1-94	+	1-116	+
1-95	+	1-117	+
1-96	+	1-126	+
1-97	+	1-127	+
1-99	+	1-131	+
1-100	+	1-132	+
1-102	+	1-133	+
1-103	+	1-136	+
1-104	+	1-137	+
1-106	+	1-138	+
1-107	+	1-142	+
1-108	+	1-143	+
1-109	+	1-146	+
1-110	+	1-151	+
1-111	+	1-152	+
1-112	+	1-153	+
1-113	+	1-154	+

**Tabla 6-3**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
1-156	+	1-199	+
1-157	+	1-200	+
1-162	+	1-205	+
1-163	+	1-207	+
1-165	+	1-208	+
1-166	+	1-212	+
1-167	+	1-213	+
1-168	+	1-218	+
1-172	+	1-219	+
1-173	+	1-221	+
1-175	+	1-222	+
1-176	+	1-223	+
1-183	+	1-224	+
1-185	+	1-226	+
1-186	+	1-240	+
1-188	+	1-242	+
1-191	+	1-243	+
1-192	+	1-245	+
1-193	+	1-246	+

**Tabla 6-4**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
1-264	+	1-301	+
1-265	+	1-317	+
1-266	+	1-318	+
1-268	+	1-319	+
1-271	+	1-320	+
1-272	+	1-321	+
1-282	+	1-322	+
1-283	+	1-325	+
1-284	+	1-327	+
1-285	+	1-328	+
1-286	+	1-333	+
1-287	+	1-336	+
1-289	+	1-337	+
1-290	+	1-338	+
1-293	+	1-340	+
1-295	+	1-341	+
1-296	+	1-342	+

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
1-297	+	3-4	+
1-298	+	3-6	+

**Tabla 6-5**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
3-7	+	4-53	+
3-8	+	4-54	+
4-1	+	4-55	+
4-2	+	4-56	+
4-3	+	4-58	+
4-6	+	4-59	+
4-9	+	4-60	+
4-10	+	4-61	+
4-11	+	4-64	+
4-12	+	4-66	+
4-15	+	4-67	+
4-16	+	4-70	+
4-21	+	4-71	+
4-43	+	4-72	+
4-45	+	4-73	+
4-48	+	4-74	+
4-49	+	4-76	+
4-50	+	4-77	+
4-51	+	4-78	+

**Tabla 6-6**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
4-80	+	4-110	+
4-81	+	4-111	+
4-82	+	4-112	+
4-88	+	4-113	+
4-89	+	4-114	+
4-90	+	4-115	+
4-91	+	4-116	+
4-92	+	4-117	+
4-93	+	4-118	+
4-97	+	4-119	+
4-98	+	4-120	+
4-101	+	4-121	+
4-102	+	4-122	+

Ejemplo N°	Inducción de proteína p15	Ejemplo N°	Inducción de proteína p15
4-103	+	4-123	+
4-104	+	4-124	+
4-105	+	4-125	+
4-106	+	4-126	+
4-107	+	4-127	+
4-108	+	4-128	+
4-109	+		

**Ejemplo 7** (análisis del ciclo celular)

- 5 En una placa de 6 pocillos se cultivaron células ACHN o células HT-29 a  $2,5 \times 10^5$  células/1,8 ml/pocillo durante 24 horas, y después se añadió una sustancia de ensayo (menor de 10  $\mu$ M) disuelta en DMSO. Después de 24 horas, las células se separaron usando tripsina-EDTA y se analizó el contenido de ADN de una sola célula por un método de citometría de flujo usando un kit CycleTEST PLUS (BECKTON DICKINSON), y se calculó la proporción de las células en la fase G0/G1-fase S-fase G2/M. Como control se usó DMSO y el ensayo se realizó con n=2.
- 10 Los resultados se muestran en las Tablas 7-1 y 7-2 de acuerdo con lo siguiente.  
G1: la relación de las células en la fase G0/G1 no fue menor de 1,2-veces en comparación con la de DMSO.

**Tabla 7-1**

Ejemplo N°	RELACIÓN DE FASE G0/G1 EN LAS CÉLULAS	Ejemplo N°	RELACIÓN DE FASE G0/G1 EN LAS CÉLULAS
1-2	G1	1-7 8	G1
1-4	G1	1-84	G1
1-6	G1	1-85	G1
1-7	G1	1-86	G1
1-9	G1	1-88	G1
1-11	G1	1-89	G1
1-21	G1	1-90	G1
1-25	G1	1-91	G1
1-26	G1	1-92	G1
1-33	G1	1-93	G1
1-34	G1	1-94	G1
1-38	G1	1-95	G1
1-43	G1	1-97	G1
1-49	G1	1-99	G1
1-50	G1	1-100	G1
1-51	G1	1-101	G1
1-55	G1	1-102	G1
1-69	G1	1-103	G1
1-77	G1	1-104	G1

**Tabla 7-2**

Ejemplo N°	RELACIÓN DE FASE G0/G1 EN LAS CÉLULAS	Ejemplo N°	RELACIÓN DE FASE G0/G1 EN LAS CÉLULAS
3-7	G1	4-70	G1
4-1	G1	4-82	G1
4-3	G1	4-104	G1
4-16	G1	4-126	G1

**Ejemplo 8** (evaluación en el modelo de xenoinjerto en ratones desnudos)

5 Se implantaron células HT-29 ( $5,0 \times 10^5$  células /100  $\mu$ l/cabeza, suspendidas en HBSS (solución de Hank) en la fase de crecimiento logarítmico en un ratón (Balb/c-nu/nu) en la parte lateral derecha del abdomen con anestesia con éter. Cinco días después de la implantación, se midió el diámetro largo y el diámetro corto del tumor, y los ratones se dividieron en grupos de tal forma que cada grupo tuviera un volumen tumoral medio equivalente. Para el agrupamiento, se usó un sistema de agrupamiento fácil, el sistema de agrupamiento general (Visions). Desde el día siguiente al agrupamiento, se administró por vía oral una sustancia de ensayo suspendida en MC (metil celulosa) al 0,5%, de forma repetida, dos veces al día durante 10 días (30 mg/kg). El volumen tumoral se midió dos veces por semana y se usó como índice de actividad tumoral. Como control se usó MC al 0,5% y el ensayo se realizó con n=6-8.

15 El índice (T/C (%)) de la actividad antitumoral se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$T/C (\%) = (\text{el volumen tumoral medio del grupo tratado con una sustancia de ensayo}) / (\text{el volumen tumoral medio del grupo de vehículo}) \times 100$$

20 El volumen tumoral se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = L \times W \times W / 2 \text{ (L: diámetro largo (mm) del tumor, W: diámetro corto (mm) del tumor)}$$

**Tabla 8**

Ejemplo N°	T/C (%)
1-257	26
3-8	27
4-1	3
4-15	31
4-16	10
4-49	35
4-54	11
4-70	31

25 **Ejemplo 9** (ensayo de inducción de proteína p27)

30 En una placa de 6 pocillos se cultivaron células ACHN o células HT-29 a  $2,5 \times 10^5$  células/1,8 ml/pocillo durante 24 horas, y después se añadió una sustancia de ensayo (0,1  $\mu$ M) disuelta en DMSO. Después de 24 horas, las células se separaron usando tripsina-EDTA (ácido etilendiamina tetraacético) y se solubilizaron con tampón de muestra NuPAGE LDS (Invitrogen). Usando un kit de ensayo de proteínas RC DC (BIO-RAD), se cuantificó la concentración de proteínas de la muestra y se analizó una muestra en una cantidad correspondiente a 10  $\mu$ g de BSA (albúmina de suero bovino) por transferencia de Western usando un anticuerpo anti-p27. La densidad de la banda teñida con el anticuerpo anti-p27 se midió con un densitómetro para cuantificar la cantidad de proteína p27. Como control se usó DMSO y el ensayo se realizó con n=2 y se determinó la cantidad media de proteína.

35 Los resultados se muestran en las Tablas 9-1 a 9-4 de acuerdo con lo siguiente.  
+: en comparación con DMSO, inducción de proteína p27 no menor de 1,5 veces.

Tabla 9-1

Ejemplo N°	Inducción de proteína p27	Ejemplo N°	Inducción de proteína p27
1-1	+	1-243	+
1-89	+	1-245	+
1-112	+	1-249	+
1-114	+	1-253	+
1-142	+	1-257	+
1-152	+	1-259	+
1-175	+	1-260	+
1-182	+	1-262	+
1-185	+	1-263	+
1-186	+	1-264	+
1-218	+	1-265	+
1-219	+	1-266	+
1-221	+	1-268	+
1-222	+	1-271	+
1-224	+	1-272	+
1-226	+	1-274	+
1-228	+	1-275	+
1-240	+	1-279	+
1-242	+	1-282	+

Tabla 9-2

Ejemplo N°	Inducción de proteína p27	Ejemplo N°	Inducción de proteína p27
1-283	+	1-311	+
1-284	+	1-315	+
1-285	+	1-316	+
1-286	+	1-317	+
1-287	+	1-318	+
1-289	+	1-319	+
1-290	+	1-320	+
1-293	+	1-322	+
1-295	+	1-325	+
1-296	+	1-327	+
1-297	+	1-328	+
1-298	+	1-336	+
1-299	+	1-337	+
1-301	+	1-338	+
1-302	+	1-340	+
1-303	+	1-341	+
1-307	+	1-342	+

ES 2 397 825 T3

Ejemplo N°	Inducción de proteína p27	Ejemplo N°	Inducción de proteína p27
1-309	+	3-4	+
1-310	+	3-5	+

**Tabla 9-3**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p27	Ejemplo N°	Inducción de proteína p27
3-6	+	4-51	+
3-7	+	4-53	+
3-8	+	4-54	+
4-1	+	4-55	+
4-2	+	4-56	+
4-3	+	4-58	+
4-6	+	4-59	+
4-9	+	4-60	+
4-10	+	4-61	+
4-11	+	4-64	+
4-12	+	4-66	+
4-15	+	4-67	+
4-16	+	4-70	+
4-21	+	4-71	+
4-43	+	4-72	+
4-45	+	4-73	+
4-48	+	4-74	+
4-49	+	4-76	+
4-50	+	4-77	+

**Tabla 9-4**

Ejemplo N°	Inducción de proteína p27	Ejemplo N°	Inducción de proteína p27
4-78	+	4-108	+
4-80	+	4-109	+
4-81	+	4-110	+
4-82	+	4-113	+
4-88	+	4-114	+
4-89	+	4-115	+
4-90	+	4-116	+
4-91	+	4-117	+
4-92	+	4-118	+
4-93	+	4-119	+
4-97	+	4-120	+
4-98	+	4-121	+
4-99	+	4-122	+

Ejemplo N°	Inducción de proteína p27	Ejemplo N°	Inducción de proteína p27
4-101	+	4-123	+
4-102	+	4-124	+
4-103	+	4-125	+
4-104	+	4-126	+
4-105	+	4-127	+
4-106	+	4-128	+
4-107	+		

**Ejemplo 10 (evaluación de la actividad inhibidora de la enzima MEK)**

5 En un sistema de evaluación en el que se mezclaron Raf (B-Raf o c-Raf) y MEK (MEK1 o MEK2), o MEK (MEK1 o MEK2) y ERK2, se añadió una sustancia de ensayo disuelta en DMSO, y se añadió una solución de ATP que contenía [ $\gamma$ -32P]-ATP para empezar la reacción enzimática. Después de hacer reaccionar a 30°C durante 20 min, la mezcla de reacción se sometió a SDS-PAGE (electroforesis en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato sódico) y se midió la radiactividad de MEK o ERK2 fosforiladas por medio de Bio Imaging Analyzer (BAS2000, Fuji photo film).

10 Suponiendo que la radiactividad del control al que se había añadido disolvente era 100%, se determinó la proporción de inhibición (%) por la sustancia de ensayo, y se calculó el valor de  $CI_{50}$ .

El ensayo se realizó con n=1 y se muestran los valores medios de dos o tres repeticiones del ensayo. Los resultados se resumen en la Tabla 10,

15

Tabla 10  $CI_{50}$  de diversos sistemas de reacción enzimática ( $\mu M$ )

enzima	Ejemplo 1-257	Ejemplo 4-1
B-Raf MEK1	0, 0060	0, 0067
B-Raf MEK2	0, 0188	0, 0128
c-Raf MEK1	-	-
c-Raf MEK2	0, 0078	0, 0130
MEK1 ERK2	1, 3	0, 290
MEK2 ERK2	1, 6	0, 190

**Ejemplo 11 (evaluación en el modelo de artritis de ratón inducida por colágeno)**

20 Se resuspendió colágeno bovino de tipo II (100  $\mu g$ ) con adyuvante completo de Freund y se administró por vía intracutánea (inmunización inicial) en la parte superior de la cola de ratones (DBA/1). Tres semanas después, se administró el mismo colágeno en la parte superior de la cola como refuerzo, con lo que se indujo una artritis múltiple. La sustancia de ensayo se administró por vía oral a la fuerza una vez al día durante 38 días desde inmediatamente antes de la inmunización inicial, y se calculó la puntuación de la artritis después del refuerzo dos veces por semana para examinar el efecto supresor del inicio de la artritis. Para las puntuaciones de artritis, se puntuó en 4 niveles el nivel de hinchazón de cada una de las cuatro patas de los ratones y se tomó la media de las puntuaciones de las cuatro patas como la puntuación de artritis de cada individuo. El ensayo se realizó con n = 16,

25

30 La puntuación de la artritis 17 días después del refuerzo (después de la administración consecutiva durante 38 días) fue de 2,2 para el grupo de administración media, y de 0,57 ( $p < 0,001$ , ensayo de Wilcoxon) para el grupo al que se le administró 1 mg/kg de solvato en ácido acético del compuesto del Ejemplo 4-1, demostrando de esta manera un efecto supresor significativo sobre el inicio de la artritis.

**Ejemplo 12 (evaluación en la producción de citoquinas inflamatorias)**

Los compuestos del Ejemplo 4-1 y del Ejemplo 4-16 suprimieron la producción del TNF- $\alpha$  o de IL-6 tras la estimulación de células mononucleares derivadas de sangre periférica humana (PBMC) con LPS.

5 Los compuestos mostrados en las Tablas 11-1 a 11-9 pueden obtenerse adicionalmente igual que en los Ejemplos 1-1 a 1-148 o por otro método convencional empleado cuando sea necesario.

**Tabla 11-1**

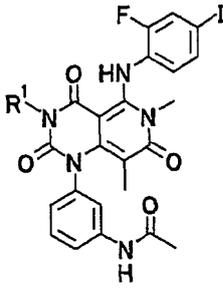
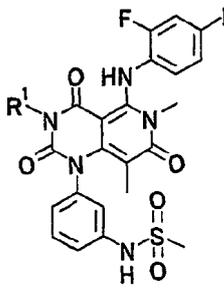
			
Ejemplo N°	R <sup>1</sup>	Ejemplo N°	R <sup>1</sup>
1001	2-F-Ph-	1002	2-F-Ph-
1003	3-F-Ph-	1004	3-F-Ph-
1005	4-F-Ph-	1006	4-F-Ph-
1007	2-Me-Ph-	1008	2-Me-Ph-
1009	3-Me-Ph-	1010	3-Me-Ph-
1011	4-Me-Ph-	1012	4-Me-Ph-
1013	2-MeO-Ph-	1014	2-MeO-Ph-
1015	3-MeO-Ph-	1016	3-MeO-Ph-
1017	4-MeO-Ph-	1018	4-MeO-Ph-
1019	2-Py-	1020	2-Py-
1021	3-Py-	1022	3-Py-

Tabla 11-2

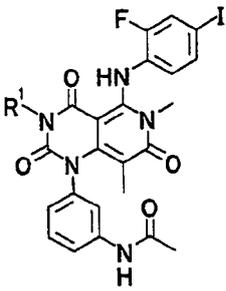
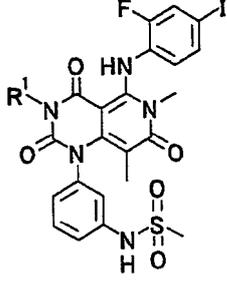
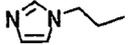
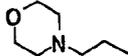
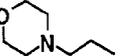
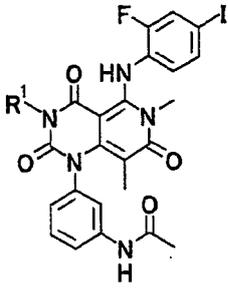
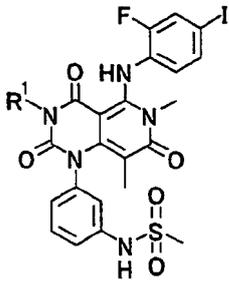
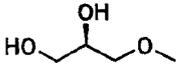
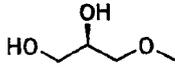
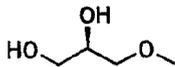
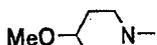
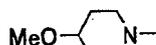
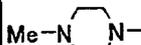
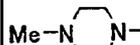
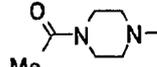
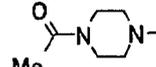
			
Ejemplo N°	R <sup>1</sup>	Ejemplo N°	R <sup>1</sup>
1023	4-Py-	1024	4-Py-
1025	2-MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1026	2-MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
1027	2-HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1028	2-HS(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
1029	4-(Me) <sub>2</sub> N-Bzl-	1030	4-(Me) <sub>2</sub> N-Bzl-
1031	3-(Me) <sub>2</sub> N-Bzl-	1032	3-(Me) <sub>2</sub> N-Bzl-
1033	2-(Me) <sub>2</sub> N-Bzl-	1034	2-(Me) <sub>2</sub> N-Bzl-
1035	4-(Me) <sub>2</sub> N-Fenetil-	1036	4-(Me) <sub>2</sub> N-Fenetil-
1037	4-HO-Fenetil-	1038	4-HO-Fenetil-
1039	4-HO-Bzl-	1040	4-HO-Bzl-
1041	3-HO-Bzl-	1042	3-HO-Bzl-
1043	2-HO-Bzl-	1044	2-HO-Bzl-
1045	4-MeO-Bzl-	1046	4-MeO-Bzl-
1047	4-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1048	4-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
1049	3-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1050	3-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
1051	2-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	1052	2-Py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -
1053		1054	
1055		1056	
1057	Alil-	1058	Alil-
1059	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	1060	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -
1061	n-Propil-	1062	n-Propil-
1063	Ciclopropilmetil-	1064	Ciclopropilmetil-
1065	HO-	1066	HO-

Tabla 11-3

			
Ejemplo N°	R <sup>1</sup>	Ejemplo N°	R <sup>1</sup>
1067	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-	1068	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-
1069	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-	1070	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O-
1071		1072	
1073	OH	1074	
1075		1076	
1077		1078	
1079		1080	
1081		1082	
1083		1084	

Py: Piridilo,

Ph: Fenilo,

Bzl: Bencilo

Tabla 11-4

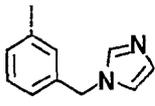
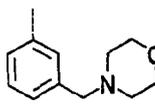
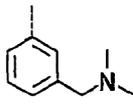
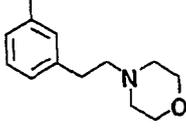
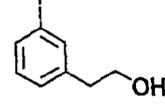
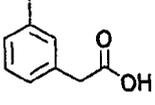
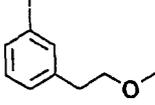
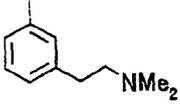
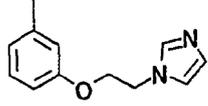
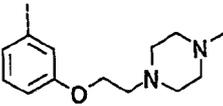
			
Ejemplo N°	R <sup>2</sup>	Ejemplo N°	R <sup>2</sup>
2001		2002	
2003		2004	
2005		2006	
2007		2008	
2009		2010	

Tabla 11-5

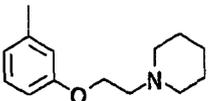
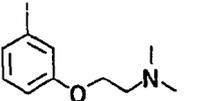
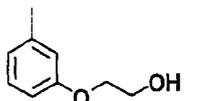
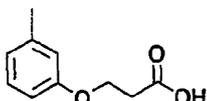
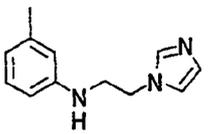
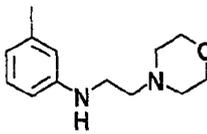
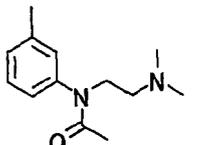
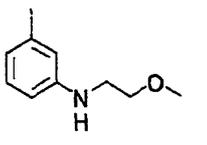
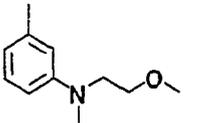
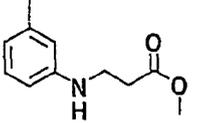
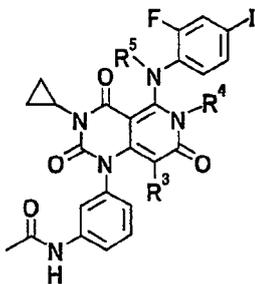
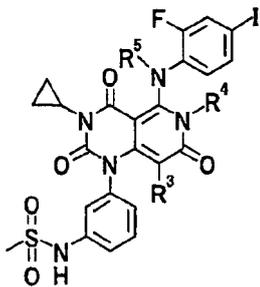
			
Ejemplo N°	R <sup>2</sup>	Ejemplo N°	R <sup>2</sup>
2011		2012	
2013		2014	
2015		2016	
2017		2018	
2019		2020	

Tabla 11-6



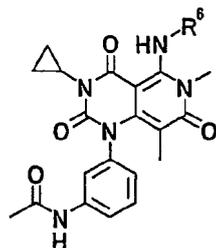
Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
3001	Alil-	Me-	H
3002	n-Propil-	Me-	H
3003	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H
3004	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me-	H
3005	(Me) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me-	H
3006	Ph-	Me-	H
3007	3-Py	Me-	H
3008	Me-	Alil-	H
3009	Me-	MeO-	H
3010	Me-	Ciclopropilo	H
3011	Me-	Me-	HO-
3012	Me-	Me-	MeO-

Tabla 11-7



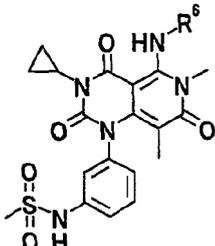
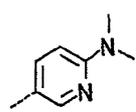
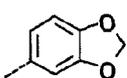
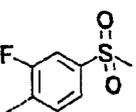
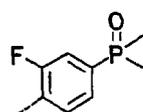
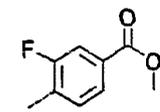
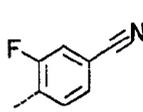
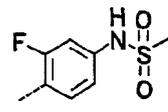
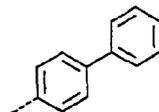
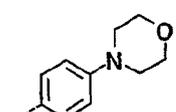
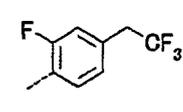
Ejemplo N°	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
4001	Alil-	Me-	H
4002	n-Propil-	Me-	H
4003	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	Me-	H
4004	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me-	H
4005	(Me) <sub>2</sub> N-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me-	H
4006	Ph-	Me-	H
4007	3-Py	Me-	H
4008	Me-	Alil-	H
4009	Me-	MeO-	H
4010	Me-	Ciclopropilo	H
4011	Me-	Me-	HO-
4012	Me-	Me-	MeO-

Tabla 11-8



Ejemplo N°	R <sup>6</sup>	Ejemplo N°	R <sup>6</sup>
5001		5002	
5003		5004	
5005		5006	
5007		5008	
5009		5010	

Tabla 11-9

			
Ejemplo N°	R <sup>6</sup>	Ejemplo N°	R <sup>6</sup>
6001		6002	
6003		6004	
6005		6006	
6007		6008	
6009		6010	

Los datos de MS y RMN de los compuestos de los Ejemplos mostrados en la Tabla 1-1 a la Tabla 4-25 mencionadas anteriormente se muestran a continuación.

- 5  
Ejemplo 1-1  
MS ESI m/e: 590, 592 (M+H), 588, 590 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,64-2,70 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,00 (s a, 1H), 10,53 (s a, 1H).
- 10  
Ejemplo 1-2  
Ejemplo 1-3  
Ejemplo 1-4  
15 MS ESI m/e: 470, 471 (M+H), 473, 474, 469 (M-H), 470, 471.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,68 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 7,24-7,63 (m, 14H), 10,63 (s a, 1H).
- 20  
Ejemplo 1-5  
MS ESI m/e: 470, 471 (M+H), 473, 474, 469 (M-H), 470, 471.  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,68 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,25-7,57 (m, 14H), 10,52 (s a, 1H).
- 25  
Ejemplo 1-6  
MS ESI m/e: 451 (M+H), 449 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,34 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 7,08-7,18 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37-7,54 (m, 8H), 10,24 (s, 1H).
- 30  
Ejemplo 1-7  
MS ESI m/e: 480 (M+H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,87 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 5,66 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 2H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37-7,55 (m, 8H), 10,24 (s, 1H).

## Ejemplo 1-8

MS ESI m/e: 455 (M+H), 453 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,88 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37-7,55 (m, 8H), 10,24 (s, 1H).

## Ejemplo 1-9

MS ESI m/e: 467 (M+H), 465 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,67 (s, 1H), 6,86-6,95 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,37-7,58 (m, 8H), 10,14 (s, 1H).

## Ejemplo 1-10

MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,86 (s, 3H), 4,32 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 6H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 6H), 9,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 1-11

MS ESI m/e: 515, 517 (M+H), 513, 515 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,67 (s, 3H), 5,56 (s, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 8H), 7,57-7,61 (m, 2H), 10,48 (s, 1H).

## Ejemplo 1-12

## Ejemplo 1-13

## Ejemplo 1-14

25 MS ESI m/e: 485 (M+H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,74 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 6,03 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 4H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,44-7,54 (m, 5H).

## Ejemplo 1-15

30 MS ESI m/e: 443 (M+H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,17-1,95 (m, 11H), 2,63 (s, 3H), 5,28 (s, 1H), 7,31-7,55 (m, 10H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 1-16

35 MS ESI m/e: 481 (M+H), 479 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,88 (s, 3H), 5,69 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,85-6,82 (m, 3H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,37-7,58 (m, 8H), 10,12 (s, 1H).

## Ejemplo 1-17

40 MS ESI m/e: 505, 507 (M+H), 503, 505 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,90 (s, 3H), 5,87 (s, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,35-7,56 (m, 10H), 10,45 (s, 1H).

## Ejemplo 1-18

45 MS ESI m/e: 499 (M+H), 497 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,56 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,05-1,12 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 7,31-7,56 (m, 14H), 10,52 (s, 1H).

## Ejemplo 1-19

50 MS ESI m/e: 513 (M+H), 511 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,62 (s, 3H), 0,64 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,94-2,06 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 7,32-7,60 (m, 14H), 10,58 (s, 1H).

## Ejemplo 1-20

55 MS ESI m/e: 515 (M+H), 513 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  3,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,61 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 7,32-7,60 (m, 14H), 10,52 (s, 1H).

## Ejemplo 1-21

60 MS ESI m/e: 465 (M+H), 463 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1,19 (t, J = 8, 0 Hz, 3H), 2,61 (c, J = 8, 0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 8H), 10,37 (s, 1H).

## Ejemplo 1-22

65 MS ESI m/e: 451 (M+H), 449 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,21 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 7,18-7,55 (m, 14H), 10,22 (s, 1H).

## Ejemplo 1-23

MS ESI m/e: 513 (M+H), 511 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,68 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 7,33-7,56 (m, 15H), 7,66-7,74 (m, 4H), 10,56 (s, 1H).

## 5 Ejemplo 1-24

MS ESI m/e: 467 (M+H), 465 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,37-7,54 (m, 9H), 10,21 (s, 1H).

## 10 Ejemplo 1-25

MS ESI m/e: 479 (M+H), 477 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,25 (d, J = 6, 7 Hz, 6H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37-7,55 (m, 8H), 10,24 (s, 1H).

## 15 Ejemplo 1-26

MS ESI m/e: 505, 507 (M+H), 503, 505 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,89 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,37-7,55 (m, 10H), 10,39 (s, 1H).

## Ejemplo. 1-27

## 20 MS ESI m/e: 520 (M+H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,54-1,62 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 3,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 5,70 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,37-7,54 (m, 8H), 10,09 (s, 1H).

## Ejemplo 1-28

## 25 MS ESI m/e: 508 (M+H), 506 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,16 (t, J = 7, 1 Hz, 6H), 2,87 (s, 3H), 3,34 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,60-6,65 (m, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,36-7,54 (m, 8H), 9,98 (s, 1H).

## Ejemplo 1-29

## 30 MS ESI m/e: 527 (M+H), 525 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,88 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 5,83 (s, 1H), 7,12-7,58 (m, 19H), 10,29 (s, 1H).

## Ejemplo 1-30

## 35 MS ESI m/e: 522 (M+H), 520 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,66 (s, 3H), 3,10-3,13 (m, 4H), 3,73-3,76 (m, 4H), 5,32 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35-7,57 (m, 10H), 10,20 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-31

## 40 MS ESI m/e: 493 (M+H), 491 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,90 (t, J = 8, 0 Hz, 3H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 2,58 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 8H), 10,36 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-32

## 45 MS ESI m/e: 409 (M+H), 407 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  3,46 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,41-7,53 (m, 5H), 10,44 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-33

## 50 MS ESI m/e: 505 (M+H), 503 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,67 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,53 (m, 10H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 10,75 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-34

## 55 MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,32 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 7,23-7,56 (m, 13H), 10,48 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-35

## 60 MS ESI m/e: 409 (M+H), 407 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,61 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,44-7,54 (m, 5H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 10,62 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-36

## 65 MS ESI m/e: 431 (M+H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,00 (s, 9H), 2,86 (s, 3H), 2,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,43 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,34-7,53 (m, 8H), 8,78 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

## Ejemplo 1-37

MS ESI m/e: 481 (M+H), 479 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,70 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 7,36-7,54 (m, 10H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,81 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-38

MS ESI m/e: 465 (M+H), 463 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,18 (t, J = 7, 5 Hz, 3H), 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 7,20-7,36 (m, 6H), 7,39-7,57 (m, 8H), 10,07 (s, 1H).

## Ejemplo 1-39

MS ESI m/e: 507 (M+H), 505 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,78 (t, J = 7, 3 Hz, 6H), 1,44-1,77 (m, 4H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 5,85 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,38-7,57 (m, 8H), 10,28 (s, 1H).

## Ejemplo 1-40

MS ESI m/e: 535 (M+H), 533 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,85 (t, J = 7, 4 Hz, 6H), 1,08-1,24 (m, 4H), 1,45-1,64 (m, 4H), 2,45-2,58 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,38-7,57 (m, 8H), 10,27 (s, 1H).

## Ejemplo 1-41

MS ESI m/e: 497 (M+H), 495 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,79-1,00 (m, 4H), 1,70-1,78 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,26-7,34 (m, 4H), 7,35-7,55 (m, 8H), 10,35 (s, 1H).

## Ejemplo 1-42

MS ESI m/e: 539, 541 (M+H), 537, 539 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,92 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,45-7,51 (m, 4H), 10,24 (s, 1H).

## Ejemplo 1-43

MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,57 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,31-7,54 (m, 12H), 10,07 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-44

MS ESI m/e: 477 (M+H), 475 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,07-1,85 (m, 11H), 2,60 (s, 3H), 4,65-4,65 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 10,63 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-45

MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,63 (s, 3H), 5,10 (s a, 2H), 5,51 (s, 1H), 7,24-7,56 (m, 14H), 10,57 (s, 1H).

## Ejemplo 1-46

MS ESI m/e: 452 (M+H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,67 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,41-7,57 (m, 8H), 10,40 (s, 1H).

## Ejemplo 1-47

MS ESI m/e: 421 (M+H), 419 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,19-2,30 (m, 2H), 4,09-4,20 (m, 4H), 5,73 (s, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 4H), 7,45-7,60 (m, 3H), 10,49 (s, 1H).

## Ejemplo 1-48

MS ESI m/e: 453 (M+H), 451 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,65 (s, 3H), 5,08 (s, 1H), 6,07 (s a, 2H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,57 (m, 11H), 7,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,94 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-49

MS ESI m/e: 466 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,67 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 7,33-7,57 (m, 14H), 10,44 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-50

MS ESI m/e: 479 (M+H), 477 (M-H).

65

## ES 2 397 825 T3

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,51-1,66 (m, 2H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 7,17-7,30 (m, 4H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,39-7,58 (m, 8H), 10,07 (s, 1H).

### Ejemplo 1-51

5 MS ESI m/e: 493 (M+H), 491 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,88 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,26-1,38 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 6H), 7,39-7,56 (m, 8H), 10,07 (s, 1H).

### Ejemplo 1-52

10 MS ESI m/e: 528 (M+H), 526 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,15 (s, 6H), 2,12-2,22 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,40-7,56 (m, 8H), 10,35 (s, 1H).

### Ejemplo 1-53

15 MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,24 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 5,39 (s, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,37-7,55 (m, 9H), 10,04 (s, 1H).

### Ejemplo 1-54

20 MS ESI m/e: 472 (M+H), 470 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,68 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,41-7,57 (m, 9H), 7,87 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H).

### Ejemplo 1-55

25 MS ESI m/e: 494 (M+H), 492 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,15 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 4,92 (s, 1H), 6,63 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36-7,57 (m, 10H), 9,89 (s, 1H).

### Ejemplo 1-56

30 MS ESI m/e: 497 (M+H), 495 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  4,24 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,87 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,40-5,51 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 6H), 10,40 (s, 1H).

35 Ejemplo 1-57

MS ESI m/e: 482 (M+H), 480 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,93 (s, 3H), 6,20 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35-7,44 (m, 4H), 7,46-7,59 (m, 6H), 8,20-8,27 (m, 2H), 10,95 (s, 1H).

40 Ejemplo 1-58

MS ESI m/e: 451 (M+H), 449 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,83 (d, J = 9,0 Hz, 6H), 1,90-2,04 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,43-7,55 (m, 5H), 10,30 (s, 1H).

45 Ejemplo 1-59

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3,14 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,17-7,41 (m, 5H), 7,41-7,55 (m, 3H), 7,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 11,57 (s, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-60

MS ESI m/e: 457 (M+H), 455 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5,70 (s, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,43-7,65 (m, 6H), 10,48 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 1-61

MS ESI m/e: 466 (M+H), 464 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,95 (s, 3H), 5,56 (s, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 2H), 7,29-7,67 (m, 10H), 10,18 (s, 1H).

### 10 Ejemplo 1-62

MS ESI m/e: 506 (M+H), 504 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,96 (6H, s), 4,23 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,88 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,55 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,37-7,56 (m, 8H), 10,10 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 1-63

MS ESI m/e: 472 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,72 (s, 3H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 2H), 7,43-7,60 (m, 10H), 7,82 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 11,68 (s, 1H).

### 20 Ejemplo 1-64

MS ESI m/e: 487 (M+H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,94 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,34-7,54 (m, 8H), 7,68 (s, 1H), 9,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H).

### 25 Ejemplo 1-65

MS ESI m/e: 480 (M+H), 478 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 3,27 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 7,29-7,60 (m, 16H), 10,46 (s, 1H).

### 30 Ejemplo 1-66

MS ESI m/e: 478 (M+H), 477 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,16 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,65 (s, 3H), 3,05-3,15 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,27-7,54 (m, 14H), 10,19 (s a, 1H).

### 35 Ejemplo 1-67

MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,56 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,55 (c, 2H, J = 7,0 Hz), 5,53 (s, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,32-7,56 (m, 12H), 10,49 (s a, 1H).

### 40 Ejemplo 1-68

MS ESI m/e: 528 (M+H), 526 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,15 (s, 6H), 2,88 (s, 3H), 3,31 (s, 2H), 5,65 (s, 1H), 7,21-7,54 (m, 13H), 10,50 (s, 1H).

### 45 Ejemplo 1-69

MS ESI m/e: 493 (M+H), 491 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,84 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,78-1,88 (m, 1H), 2,45 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 7,20-7,53 (m, 14H), 10,24 (s a, 1H).

### 50 Ejemplo 1-70

MS ESI m/e: 499, 501 (M+H), 497, 499 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,37 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 7,21-7,50 (m, 12H), 10,51 (s a, 1H).

### 55 Ejemplo 1-71

MS ESI m/e: 507, 508 (M+H), 505, 506 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,85 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,37-1,42 (m, 2H), 1,49-1,53 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 7,24-7,55 (m, 14H), 10,23 (s a, 1H).

### 60 Ejemplo 1-72

MS ESI m/e: 499 (M+H), 497 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,12-2,44 (m, 6H), 2,84 (s, 3H), 5,83 (s a, 1H), 7,05-7,48 (m, 12H), 10,47-10,57 (m, 1H).

### 65 Ejemplo 1-73

MS ESI m/e: 522 (M+H), 520 (M-H).

## ES 2 397 825 T3

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,49-1,66 (m, 2H), 2,50 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 5,33 (s, 1H), 6,54-6,63 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,38-7,58 (m, 8H), 9,80 (s, 1H).

### Ejemplo 1-74

5 MS ESI m/e: 506 (M+H), 504 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,91-2,03 (m, 2H), 2,73 (t, J = 6, 4 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,36-7,58 (m, 8H), 10,00 (s, 1H).

### 10 Ejemplo 1-75

MS ESI m/e: 531, 533 (M+H), 529, 531 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,63 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 6,97 (t, J = 9,1 Hz, 4H), 7,16-7,42 (m, 8H), 10,46 (s a, 1H).

### 15 Ejemplo 1-76

MS ESI m/e: 499, 501 (M+H), 497, 499 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,26 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 7,09-7,42 (m, 12H), 10,42 (s a, 1H).

### 20 Ejemplo 1-77

MS ESI m/e: 483, 485 (M+H), 481, 483 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,68 (s, 3H), 5,45 (s, 1H), 7,00-7,64 (m, 10H), 10,35 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-78

25 MS ESI m/e: 423 (M+H), 421 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,41-7,54 (m, 3H), 10,53 (s, 1H).

### Ejemplo 1-79

30 MS ESI m/e: 507, 508 (M+H), 505, 503 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,64 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 7,23-7,51 (m, 12H), 10,37 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-80

35 MS ESI m/e: 463 (M+H), 461 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,52-1,67 (m, 2H), 1,82-2,02 (m, 4H), 2,04-2,20 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 5,21-5,37 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,30-7,56 (m, 7H), 10,54 (s, 1H).

### Ejemplo 1-81

40 MS ESI m/e: 437 (M+H), 435 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,51 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,09-5,23 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,29-7,55 (m, 7H), 10,53 (s, 1H).

### Ejemplo 1-82

45 MS ESI m/e: 437 (M+H), 435 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,66-1,79 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 4H), 7,41-7,54 (m, 3H), 10,54 (s, 1H).

### Ejemplo 1-83

50 MS ESI m/e: 451 (M+H), 449 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,96 (t, J = 7, 4 Hz, 3H), 1,34-1,47 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,41-7,52 (m, 3H), 10,53 (s, 1H).

### Ejemplo 1-84

55 MS ESI m/e: 435 (M+H), 433 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,81-0,90 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,77 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 4H), 7,39-7,52 (m, 3H), 10,38 (s, 1H).

### Ejemplo 1-85

60 MS ESI m/e: 423 (M+H), 421 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,25-2,30 (m, 3H), 2,51-2,57 (m, 3H), 3,26-3,31 (m, 3H), 5,48-5,52 (m, 1H), 7,24-7,55 (m, 8H), 10,74 (s, 1H).

### Ejemplo 1-86

65 MS. ESI m/e: 423 (M+H), 421 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,35 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,51 (s, 1H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 3H), 7,46-7,54 (m, 2H), 10,64 (s, 1H).

## Ejemplo 1-87

MS ESI m/e: 423 (M+H), 421 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,37 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 7,29-7,39 (m, 6H), 7,46-7,53 (m, 2H), 10,64 (s, 1H)

5

## Ejemplo 1-88

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,91 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 2,71-2,80 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 5,62 (s, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,38-7,52 (m, 3H), 10,07 (s, 1H).

10

## Ejemplo 1-89

MS ESI m/e: 479, 481 (M+H), 477, 479 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,81-0,91 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 5H), 10,41 (s, 1H).

15

## Ejemplo 1-90

MS ESI m/e: 477 (M+H), 475 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,84 (s, 3H), 4,75 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 4H), 7,43-7,57 (m, 3H), 10,20 (s, 1H).

20

## Ejemplo 1-91

MS ESI m/e: 513 (M+H), 511 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,21-1,41 (m, 2H), 2,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 6,93-7,07 (m, 2H), 7,27-7,37 (m, 4H), 7,39-7,64 (m, 8H), 9,92 (s, 1H).

25

## Ejemplo 1-92

MS ESI m/e: 521, 523 (M+H), 519, 521 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,85 (s, 3H), 4,75 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,44-7,58 (m, 5H), 10,20 (s, 1H).

30

## Ejemplo 1-93

MS ESI m/e: 486 (M+H), 484 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,83 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 4,75 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,67-6,81 (m, 2H), 7,08-7,18 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,41-7,56 (m, 3H), 9,92 (s, 1H).

35

## Ejemplo 1-94

MS ESI m/e: 457 (M+H), 455 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,18 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,93 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46-7,56 (m, 4H), 7,57-7,66 (m, 2H), 10,62 (s, 1H).

40

## Ejemplo 1-95

MS ESI m/e: 467, 469 (M+H), 465, 467 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  2,28 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 5,51 (s, 1H), 7,23-7,35 (m, 4H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,58-7,65 (m, 2H), 10,72 (s, 1H).

45

## Ejemplo 1-96

MS ESI m/e: 467, 469 (M+H), 465, 467 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,81 (s, 3H), 4,07 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,40-7,53 (m, 5H), 10,53 (s, 1H).

50

## Ejemplo 1-97

MS ESI m/e: 432 (M+H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 4,07 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,69-6,75 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 3H), 10,19 (s, 1H).

55

## Ejemplo 1-98

MS ESI m/e: 435 (M+H), 433 (M-H).

 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,80-0,91 (m, 2H), 1,25-1,35 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 4H), 7,44-7,60 (m, 3H), 10,23 (s, 1H).

60

## Ejemplo 1-99

MS ESI m/e: 432 (M+H).

 $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,27 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 3,27 (s, 3H), 5,21 (s, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 2H), 10,35 (s, 1H).

- Ejemplo 1-100  
MS ESI m/e: 453 (M+H), 451 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,92 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 5H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 1H), 10,41 (s, 1H).
- 5 Ejemplo 1-101  
MS ESI m/e: 503 (M+H), 501 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,78-0,91 (m, 2H), 1,14-1,26 (m, 2H), 2,73-2,86 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,32-7,41 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,61-7,79 (m, 2H), 7,80-7,89 (m, 1H), 10,50 (s, 1H).
- 10 Ejemplo 1-102  
MS ESI m/e: 449 (M+H), 447 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,74-0,96 (m, 2H), 1,11-1,31 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,76-2,85 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,18-7,43 (m, 7H), 10,53 (s, 1H).
- 15 Ejemplo 1-103  
MS ESI m/e: 463 (M+H), 461 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,76-0,90 (m, 2H), 1,11-1,27 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,40-2,67 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,18-7,47 (m, 7H), 10,54 (s, 1H).
- 20 Ejemplo 1-104  
MS ESI m/e: 465 (M+H), 463 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,79-0,94 (m, 2H), 1,11-1,28 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,41-7,52 (m, 1H), 10,52 (s, 1H).
- 25 Ejemplo 1-105  
MS ESI m/e: 445 (M+H), 443 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,36 (sext., J = 7,5 Hz, 2H), 1,59 (quint., J = 7,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 5,43 (s, 1H), 7,08-7,45 (m, 8H), 10,37 (s, 1H).
- 30 Ejemplo 1-106  
MS ESI m/e: 458 (M+H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,77-0,92 (m, 2H), 1,14-1,27 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,74-2,85 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 5,60 (s, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 7,03-7,18 (m, 3H), 7,22-7,42 (m, 3H), 10,20 (s, 1H).
- 35 Ejemplo 1-107  
MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,68-1,79 (m, 2H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,60-2,75 (m, 2H), 4,88-4,98 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,41-7,53 (m, 5H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,52 (s a, 1H).
- 40 Ejemplo 1-108  
MS ESI m/e: 535, 537 (M+H), 533, 535 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 4,62-4,88 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 7,28-7,30 (m, 4H), 7,41-7,42 (m, 2H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,40 (s a, 1H).
- 45 Ejemplo 1-109  
MS ESI m/e: 437 (M+H), 435 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,30 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 4,09 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19-7,43 (m, 7H), 10,65 (s, 1H).
- 50 Ejemplo 1-110  
MS ESI m/e: 446 (M+H), 444 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 4,09 (c, J = 2,3 Hz, 2H), 4,84 (c, J = 149,0 Hz, 2H), 6,68-6,77 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 10,31 (s a, 1H).
- 55 Ejemplo 1-111  
MS ESI m/e: 481, 483 (M+H), 479, 481 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,30 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,30 (s, 1H), 2,75 (s, 1H), 4,09 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,08-7,22 (m, 3H), 7,26-7,42 (m, 3H), 7,49-7,56 (m, 2H), 10,66 (s a, 1H).
- 60 Ejemplo 1-112  
MS ESI m/e: 458 (M+H), 456 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,93 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 5,29 (s, 1H), 6,55-6,64 (m, 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 3H), 9,86 (s, 1H).

## Ejemplo 1-113

MS ESI m/e: 497, 499 (M+H), 495, 497 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,92 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,21-7,34 (m, 3H), 7,45-7,55 (m, 3H), 10,41 (s, 1H).

5

## Ejemplo 1-114

MS ESI m/e: 462 (M+H), 460 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,93 (m, 2H), 1,13-1,25 (m, 2H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,60 (s, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,17-7,31 (m, 3H), 7,43-7,53 (m, 1H), 10,09 (s, 1H).

10

## Ejemplo 1-115

MS ESI m/e: 441 (M+H), 439 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,86 (s, 3H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,18-7,40 (m, 7H), 7,46-7,56 (m, 1H), 10,54 (s, 1H).

15

## Ejemplo 1-116

MS ESI m/e: 485, 487 (M+H), 483, 485 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,86 (s, 3H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,46-7,56 (m, 3H), 10,55 (s, 1H).

20

## Ejemplo 1-117

MS ESI m/e: 450 (M+H), 448 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 4,08 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,69-6,77 (m, 2H), 7,08-7,17 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 3H), 7,43-7,54 (m, 1H), 10,21 (s, 1H).

25

## Ejemplo 1-118

MS ESI m/e: 472 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,79-0,89 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 5,59 (s, 1H), 6,68-6,77 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 1H), 10,31 (s, 1H).

30

## Ejemplo 1-119

MS ESI m/e: 480 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,68-2,79 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,65-7,75 (m, 1H), 10,11 (s a, 1H).

35

## Ejemplo 1-120

MS ESI m/e: 515, 517 (M+H), 513, 515 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 2,71-2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 5,51 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,64-7,76 (m, 1H), 10,47 (s a, 1H).

40

## Ejemplo 1-121

MS ESI m/e: 471 (M+H), 469 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 7,36-7,43 (m, 4H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,65-7,76 (m, 1H), 10,47 (s a, H).

45

## Ejemplo 1-122

MS ESI m/e: 460 (M+H), 458 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,52 (c, J = 4,0 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 3,94 (c, J = 5,0 Hz, 2H), 5,20 (s, 1H), 6,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 7,47 (s, 2H), 10,35 (s a, H).

50

## Ejemplo 1-123

MS ESI m/e: 495, 497 (M+H), 493, 495 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 3,96 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,51 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 10,74 (s a, H).

55

## Ejemplo 1-124

MS ESI m/e: 451 (M+H), 449 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,16 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 2,50-2,55 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,95 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 4H), 7,48-7,51 (m, 4H), 10,73 (s a, H).

60

## Ejemplo 1-125

MS ESI m/e: 463 (M+H), 461 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,78-0,88 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 2H), 2,15 (s, 6H), 2,72 (s, 3H), 2,77-2,88 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,11-7,40 (m, 7H), 10,64 (s, 1H).

65

## Ejemplo 1-126

MS ESI m/e: 458 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,90 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,60 (s, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 7,07-7,32 (m, 6H), 10,08 (s a, 1H).

5

## Ejemplo 1-127

MS ESI m/e: 458 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,93 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,62 (s, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 7,08-7,16 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 10,08 (s a, 1H).

10

## Ejemplo 1-128

MS ESI m/e: 472 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,92 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,36 (c, J = 7,0 Hz, 4H), 5,62 (s, 1H), 6,63-6,71 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 3H), 10,03 (s, 1H).

15

## Ejemplo 1-129

MS ESI m/e: 431 (M+H), 429 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,84-0,90 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,61 (s, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 3H), 10,15 (s, 1H).

20

## Ejemplo 1-130

MS ESI m/e: 408 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,73 (m, 4H), 0,96-1,02 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 2H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,04 (s a, H).

25

## Ejemplo 1-131

MS ESI m/e: 468, 470 (M+H), 466, 468 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,95 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,53 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 15 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 15 Hz, 1H), 10,62 (s a, H).

30

## Ejemplo 1-132

MS ESI m/e: 462 (M+H), 460 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,82-0,89 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 2H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,60 (s, 1H), 6,69-6,75 (m, 2H), 7,07-7,21 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 2H), 10,03 (s, 1H).

35

## Ejemplo 1-133

MS ESI m/e: 462 (M+H), 460 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,89 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,61 (s, 1H), 6,69-6,75 (m, 2H), 7,03-7,19 (m, 5H), 7,39-7,46 (m, 1H), 10,01 (s, 1H).

40

## Ejemplo 1-134

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,93 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,90 (s, 1H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,63-6,69 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 3H), 10,31 (s, 1H).

45

## Ejemplo 1-135

MS ESI m/e: 416 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,82 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,63-2,74 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 7,36-7,57 (m, 9H), 10,61 (s, 1H).

50

## Ejemplo 1-136

MS ESI m/e: 430 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 5,51 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,38-7,56 (m, 9H), 10,59 (s a, 1H).

55

## Ejemplo 1-137

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 1H), 3,31 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 7,07-7,19 (m, 2H), 7,38-7,57 (m, 9H), 10,62 (s a, 1H).

60

## Ejemplo 1-138

MS ESI m/e: 454 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,62-2,75 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 6,44 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,0, 3,0 Hz, 1H), 7,37-7,52 (m, 8H), 10,37 (s a, H).

65

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-139

MS ESI m/e: 444 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,59 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 4,49 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 5,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,48-7,50 (m, 5H), 10,19 (s a, H).

5

### Ejemplo 1-140

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,60 (s, 3H), 3,03 (s, 6H), 4,50 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 5,17 (dd, J = 21,0, 24,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,79-5,92 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 4H), 7,41-7,55 (m, 5H), 10,42 (s a, H).

10

### Ejemplo 1-141

MS ESI m/e: 456 (M+H), 454 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,89 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 5,18 (s, 1H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 10,13 (s a, H).

15

### Ejemplo 1-142

MS ESI m/e: 476 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,85-0,93 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,74-2,83 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,95 (s, 6H), 5,27 (s, 1H), 6,55-6,65 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,18-7,32 (m, 3H), 7,43-7,54 (m, 1H), 9,89 (s, 1H).

20

### Ejemplo 1-143

MS ESI m/e: 462 (M+H), 460 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,92 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,87 (s, 6H), 5,71 (s, 1H), 6,86-7,02 (m, 3H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 3H), 10,22 (s a, 1H).

25

### Ejemplo 1-144

MS ESI m/e: 454 (M+H), 452 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,80 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 6,45 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34-7,51 (m, 7H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (s a, H).

30

### Ejemplo 1-145

MS ESI m/e: 479 (M+H), 477 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,91 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,41-7,56 (m, 5H), 7,92-8,00 (m, 2H), 10,87 (s, 1H).

35

### Ejemplo 1-146

MS ESI m/e: 461 (M+H), 459 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,92 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 6,45-6,58 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,38-7,52 (m, 3H), 10,01 (s, 1H).

40

### Ejemplo 1-147

MS ESI m/e: 458 (M+H), 456 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,91 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,67-2,84 (m, 1H), 2,71 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 6,99-7,10 (m, 3H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 3H), 10,19 (s, 1H).

45

### Ejemplo 1-148

MS ESI m/e: 512 (M+H), 510 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,84-0,90 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,66 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,39-7,52 (m, 5H), 10,33 (s a, 1H).

50

### Ejemplo 1-149

MS ESI m/e: 472 (M+H), 470 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,84-0,91 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,40-7,52 (m, 3H), 10,47 (s, 1H).

55

### Ejemplo 1-150

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,39-0,57 (m, 4H), 1,24-1,36 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 5H), 10,57 (s, 1H).

60

### Ejemplo 1-151

MS ESI m/e: 497, 499 (M+H), 495, 497 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,73-0,79 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,68-2,71 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40-7,52 (m, 6H), 7,73 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 10,67 (s a, H).

65

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-152

MS ESI m/e: 497, 499 (M+H), 495, 497 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,79 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 7,42-7,52 (m, 7H), 7,73 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,55 (s a, H).

5

### Ejemplo 1-153

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,81-1,17 (m, 6H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 5,50 (s, 1H), 7,29 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,39-7,52 (m, 5H), 7,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,56 (s a, H).

10

### Ejemplo 1-154

MS ESI m/e: 445 (M+H), 443 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,84-0,93 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,27 (s, 1H), 6,73-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 3H), 9,94 (s a, 1H).

15

### Ejemplo 1-155

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,76 (s a, 6H), 5,51 (s a, 1H), 7,09-7,58 (m, 8H), 10,46 (s a, 1H).

20

### Ejemplo 1-156

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,92 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,40-7,53 (m, 4H), 10,13 (s, 1H).

25

### Ejemplo 1-157

MS ESI m/e: 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,91 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,81 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 10,37 (s, 1H).

30

### Ejemplo 1-158

MS ESI m/e: 454 (M+H), 452 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,80 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,71 (s, 1H), 6,48 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,41-7,56 (m, 6H), 10,37 (s a, H).

35

### Ejemplo 1-159

MS ESI m/e: 509, 511 (M+H), 507, 509 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,79 (m, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,61-2,74 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 7,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,60 (s a, H).

40

### Ejemplo 1-160

MS ESI m/e: 455 (M+H), 453 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,85-0,93 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

45

### Ejemplo 1-161

MS ESI m/e: 455 (M+H), 453 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,85-0,94 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,39-7,54 (m, 4H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 10,36 (s, 1H).

50

### Ejemplo 1-162

MS ESI m/e: 437 (M+H), 435 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,91 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,39-7,52 (m, 3H), 10,15 (s, 1H).

55

### Ejemplo 1-163

MS ESI m/e: 469, 471 (M+H), 467, 469 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,90 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,70 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, 3H), 7,39-7,52 (m, 5H), 10,50 (s, 1H).

60

### Ejemplo 1-164

MS ESI m/e: 485, 487 (M+H), 483, 485 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,82 (s, 3H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H), 7,41-7,53 (m, 3H), 10,48 (s, 1H).

65

## Ejemplo 1-165

MS ESI m/e: 440 (M+H), 438 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,81 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,62-2,78 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40-7,68 (m, 8H), 10,37 (s a, H), 11,22 (s a, H).

5

## Ejemplo 1-166

MS ESI m/e: 527, 529 (M+H), 525, 527 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,81 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,34 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,58 (s a, H).

10

## Ejemplo 1-167

MS ESI m/e: 468 (M+H), 466 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,94 (m, 2H), 1,14-1,26 (m, 2H), 1,49 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,72-2,84 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,19 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,38-7,55 (m, 4H), 10,27 (s a, 1H).

15

## Ejemplo 1-168

MS ESI m/e: 433 (M+H), 431 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,75-0,90 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,59 (s, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,25 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 3H), 10,16 (s, 1H).

20

## Ejemplo 1-169

MS ESI m/e: 438 (M+H), 436 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,75-0,85 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,26 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,70-3,80 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 3H), 8,90 (s a, 1H).

25

## Ejemplo 1-170

MS ESI m/e: 477 (M+H), 475 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,92 (m, 2H), 1,15-1,26 (m, 2H), 1,76 (d, J = 12,8 Hz, 6H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 5,99 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 5H), 7,70-7,82 (m, 2H), 10,67 (s, 1H).

30

## Ejemplo 1-171

MS ESI m/e: 453 (M+H), 451 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,79 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 7,34-7,63 (m, 8H), 10,52 (s a, H).

35

## Ejemplo 1-172

MS ESI m/e: 417 (M+H), 415 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,78 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,39-7,50 (m, 5H), 9,53 (s a, H), 10,18 (s a, H).

40

## Ejemplo 1-173

MS ESI m/e: 419 (M+H), 417 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,71-2,80 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 7,28-7,54 (m, 9H), 10,53 (s a, H).

45

## Ejemplo 1-174

MS ESI m/e: 437 (M+H), 435 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,78 (m, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 7,24-7,52 (m, 8H), 10,15 (s a, H).

50

## Ejemplo 1-175

MS ESI m/e: 449 (M+H), 447 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,92 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,39-7,54 (m, 3H), 10,01 (s a, 1H).

55

## Ejemplo 1-176

MS ESI m/e: 513, 515 (M+H), 511, 513 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,91 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,73 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,53 (s a, 1H).

60

## Ejemplo 1-177

MS ESI m/e: 507, 509 (M+H), 505, 507 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,85-0,89 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 5,40 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,40-7,51 (m, 4H), 10,11 (s a, 1H).

65

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-178

MS ESI m/e: 459 (M+H), 457 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,73-0,79 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 5,84 (s, 1H), 7,42-7,56 (m, 6H), 7,99-8,03 (m, 2H), 10,96 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-179

MS ESI m/e: 383 (M+H).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,79-0,87 (m, 2H), 1,12-1,21 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,36 (c, J = 5,4 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,66 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,37-7,51 (m, 3H), 8,80-8,88 (m, 1H).

### Ejemplo 1-180

MS ESI m/e: 422 (M+H).

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,65-0,74 (m, 2H), 0,95-1,05 (m, 2H), 1,42-1,56 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,58-2,70 (m, 3H), 3,33-3,44 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 3H), 8,77-8,84 (m, 1H).

### Ejemplo 1-181

MS ESI m/e: 365 (M+H).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,59-0,67 (m, 2H), 0,77-0,89 (m, 4H), 1,11-1,21 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 1H), 2,66-2,76 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,81 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 3H), 8,68 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-182

MS ESI m/e: 450 (M+H).

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,77-0,86 (m, 2H), 1,01-1,12 (m, 6H), 1,12-1,21 (m, 2H), 1,54-1,74 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,25-2,41 (m, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,82-2,94 (m, 2H), 3,25-3,41 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 3H), 8,71-8,79 (m, 1H).

### Ejemplo 1-183

MS ESI m/e: 509, 511 (M+H), 507, 509 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,81-0,90 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,13-7,19 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 10,42 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-184

MS ESI m/e: 410 (M+H).

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,75-0,88 (m, 2H), 1,09-1,22 (m, 2H), 1,85 (tt, J = 7,0, 14,0 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 3,22 (dt, J = 5,5, 6,2 Hz, 3H), 5,40 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,37-7,52 (m, 3H), 8,74 (t, J = 4,8 Hz, 1H).

### Ejemplo 1-185

MS ESI m/e: 471, 473 (M+H), 469, 471 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 7H), 7,70-7,80 (m, 1H), 10,61 (s, 1H).

### Ejemplo 1-186

MS ESI m/e: 527, 529 (M+H), 525, 527 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,81-0,90 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,64 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 10,35 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-187

MS ESI m/e: 459 (M+H), 457 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,92 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 4,54 (sept., J = 6,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,85-6,94 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 3H), 10,15 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-188

MS ESI m/e: 513, 515 (M+H), 511, 513 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,69-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H), 10,57 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-189

MS ESI m/e: 509, 511 (M+H), 507, 509 (M-H).

65  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,90 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,80 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 3H), 10,29 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-190

MS ESI m/e: 509, 511 (M+H), 507, 509 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,66-2,68 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,58 (s a, H).

## Ejemplo 1-191

MS ESI m/e: 527, 529 (M+H), 525, 527 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,66-2,67 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,73 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,55 (s a, H).

## Ejemplo 1-192

MS ESI m/e: 462 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 5,01 (s, 1H), 6,56-6,66 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 7,39-7,51 (m, 5H), 10,00 (s a, H).

## Ejemplo 1-193

MS ESI m/e: 582, 584 (M+H), 580, 582 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,75 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,11 (s a, 4H), 3,73 (s a, 4H), 5,38 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s a, 2H), 7,34 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,73 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H).

## Ejemplo 1-194

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,80-0,89 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,18-7,33 (m, 4H), 7,39-7,52 (m, 5H), 9,14 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

## Ejemplo 1-195

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,79-0,89 (m, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 4,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,34 (s, 1H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,39-7,53 (m, 5H), 9,11 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

## Ejemplo 1-196

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,79-0,89 (m, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 4,46 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,17 (dt, J = 1,9, 7,5 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 3H), 7,35 (dt, J = 1,1, 7,7 Hz, 1H), 7,39-7,51 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 9,16 (t, J = 5,7 Hz, 1H).

## Ejemplo 1-197

MS ESI m/e: 445 (M+H), 443 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,92 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 5,44 (s, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,39-7,52 (m, 3H), 8,07 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 9,96 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-198

MS ESI m/e: 495, 497 (M+H), 493, 495 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,78 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,55 (m, 5H), 10,45 (s, 1H), 10,48 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-199

MS ESI m/e: 540, 542 (M+H), 538, 540 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,91 (m, 2H), 1,14-1,23 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 5,66 (s, 1H), 6,52 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H), 7,26-7,40 (m, 4H), 10,39 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-200

MS ESI m/e: 487, 489 (M+H), 485, 487 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,62 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 5,47 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 6H), 7,63 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 10,83 (s, 1H).

## Ejemplo 1-201

MS ESI m/e: 569, 571 (M+H), 567, 569 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,75 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,85 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (s a, 2H), 7,41 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H).

## Ejemplo 1-202

MS ESI m/e: 499, 501 (M+H), 497, 499 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,74-0,82 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 2,63-2,70 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,25-7,33 (m, 2H), 7,38-7,55 (m, 4H), 7,63 (dd, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,90 (s a, 1H), 11,14 (s a, 1H).

5

## Ejemplo 1-203

MS ESI m/e: 482 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,77-0,79 (m, 2H), 1,02-1,17 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,65-2,68 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,98 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,40-7,56 (m, 6H), 10,35 (s a, H).

10

## Ejemplo 1-204

MS ESI m/e: 468 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,80 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 5,26 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,42-7,52 (m, 6H), 10,35 (s a, H).

15

## Ejemplo 1-205

MS ESI m/e: 547 (M+H), 545 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,86 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,16 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 5,45 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,49 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,75-6,80 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8, 3 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H).

20

## Ejemplo 1-206

MS ESI m/e: 595, 597 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,77 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,40-2,46 (m, 4H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,09-3,16 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,44-7,54 (m, 2H), 7,69-7,77 (m, 1H), 10,58 (s a, 1H).

25

## Ejemplo 1-207

MS ESI m/e: 545 (M+H), 543 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,92 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,69 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 6H), 10,36 (s, 1H).

30

## Ejemplo 1-208

MS ESI m/e: 443 (M+H), 441 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,81-0,91 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,12 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,35-7,52 (m, 5H), 10,50 (s, 1H).

35

## Ejemplo 1-209

MS ESI m/e: 416 (M+H), 414 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,79-0,88 (m, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,38-7,52 (m, 3H), 7,65-7,72 (m, 1H), 8,57 (dd, J = 1,5, 4,9 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,15 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

40

## Ejemplo 1-210

MS ESI m/e: 511, 513 (M+H), 509, 511 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,80-0,90 (m, 2H), 1,13-1,23 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,33 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 9,0, 9,1 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,35-7,53 (m, 5H), 9,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

45

## Ejemplo 1-211

MS ESI m/e: 509, 511 (M+H), 507, 509 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,92 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 5,46 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,38-7,54 (m, 3H), 10,17 (s a, 1H).

50

## Ejemplo 1-212

MS ESI m/e: 580, 581 (M+H), 578, 580 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,87 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H).

55

## Ejemplo 1-213

MS ESI m/e: 513, 515 (M+H), 511, 513 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 2,79-2,89 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,83 (s a, H), 10,53 (s a, H).

60

65

## Ejemplo 1-214

MS ESI m/e: 594, 596 (M+H), 592, 594 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,75 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 1,85 (s a, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,67 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,74 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 10,54 (s, 1H).

5

## Ejemplo 1-215

MS ESI m/e: 566, 568 (M+H), 564, 566 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,80 (m, 2H), 0,99-1,11 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 4H), 2,64-2,74 (m, 1H), 2,74-2,75 (m, 1H), 3,13-3,27 (m, 4H), 5,39 (s, 1H), 6,54-6,65 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,71-7,78 (m, 1H), 10,60 (s a, 1H).

10

## Ejemplo 1-216

MS ESI m/e: 580, 582 (M+H), 578, 580 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,78 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 1,48-1,65 (m, 6H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 3,09-3,17 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 6,72-6,79 (m, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,69-7,77 (m, 1H), 10,59 (s a, 1H).

15

## Ejemplo 1-217

MS ESI m/e: 476 (M+H), 474 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,42 (c, J = 2,0 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 6,62 (dd, J = 9,0, 15,0 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40-7,59 (m, 5H), 10,01 (s a, 1H).

20

## Ejemplo 1-218

MS ESI m/e: 584, 586 (M+H), 582, 584 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,78 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,18 (s, 6H), 2,59 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,65-2,66 (m, 1H), 4,01 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,96-7,08 (m, 3H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,71 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,55 (s a, 1H).

25

## Ejemplo 1-219

MS ESI m/e: 596, 598 (M+H), 594, 596 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,75 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,67 (s, 4H), 3,75 (m, 2H), 3,98 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,60 (m, 5H), 7,73 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H).

30

## Ejemplo 1-220

MS ESI m/e: 571, 573 (M+H), 569, 571 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,74-0,76 (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,65-2,67 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,99-7,08 (m, 3H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,55 (s a, 1H), 13,04 (s a, 1H).

35

## Ejemplo 1-221

MS ESI m/e: 527 (M+H), 525 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,91 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,82 (s, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,39-7,54 (m, 3H), 7,66-7,74 (m, 2H), 10,42 (s, 1H).

40

## Ejemplo 1-222

MS ESI m/e: 425 (M+H), 423 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,91 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,40-7,57 (m, 5H), 10,54 (s, 1H).

45

## Ejemplo 1-223

MS ESI m/e: 575, 577 (M+H), 573, 575 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,84-0,91 (m, 2H), 1,17-1,26 (m, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 5,65 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,68-7,75 (m, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 10,22 (s, 1H).

50

## Ejemplo 1-224

MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,91 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,76 (s, 6H), 2,81 (s, 3H), 5,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 10,25 (s, 1H).

55

## Ejemplo 1-225

MS ESI m/e: 575, 577 (M+H), 573, 575 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,91 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,83 (s a, 3H), 3,10 (s, 3H), 5,63 (s a, 1H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,22 (s, 1H).

60

65

## Ejemplo 1-226

MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,91 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,84 (s a, 3H), 5,58 (s a, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 10,21 (s, 1H).

5

## Ejemplo 1-227

MS ESI m/e: 598, 600 (M+H), 596, 598 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 1,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 2,34 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,66-2,68 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 4,00 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,96-7,09 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H), 7,48-7,51 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,56 (s a, 1H).

10

## Ejemplo 1-228

MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 0,98-1,10 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 7,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,45-7,58 (m, 5H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,53 (s a, 1H).

15

## Ejemplo 1-229

MS ESI m/e: 443 (M+H), 441 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,90 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 1,27 (d, J = 7,1 Hz, 6H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,92 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 3H), 10,28 (s a, 1H).

20

## Ejemplo 1-230

MS ESI m/e: 429 (M+H), 427 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,82-0,91 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,66 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,15-7,24 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 3H), 10,29 (s a, 1H).

25

## Ejemplo 1-231

MS ESI m/e: 426 (M+H), 424 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,90 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 6,07 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,64-7,70 (m, 2H), 10,84 (s a, 1H).

30

## Ejemplo 1-232

MS ESI m/e: 626, 628 (M+H), 624, 626 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,41-2,48 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,64-2,70 (m, 3H), 3,45-3,60 (m, 4H), 4,06-4,10 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 3H), 7,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 10,54 (s a, 1H).

35

## Ejemplo 1-233

MS ESI m/e: 610, 612 (M+H), 608, 610 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 4H), 2,43-2,55 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,77 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02-7,04 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 3,0, 3,0 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,54 (s a, 1H).

40

## Ejemplo 1-234

MS ESI m/e: 624, 626 (M+H), 622, 624 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 4H), 2,37-2,46 (m, 4H), 2,60-2,71 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 6,0, 9,0 Hz, 1H), 7,05-7,06 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,55 (s a, 1H).

45

50

## Ejemplo 1-235

MS ESI m/e: 612, 614 (M+H), 610, 612 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,46-2,59 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 2,75 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 3,0, 3,0 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,74 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 10,56 (s a, 1H).

55

## Ejemplo 1-236

MS ESI m/e: 653, 655 (M+H), 651, 653 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 0,99-1,09 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,46-2,59 (m, 10H), 2,60-2,73 (m, 4H), 4,00 (t, J = 3,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 3,0, 3,0 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,74 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 10,56 (s a, 1H).

60

## Ejemplo 1-237

MS ESI m/e: 444 (M+H), 442 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,92 (m, 2H), 1,16-1,26 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 6,01 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,43-7,56 (m, 5H), 7,60-7,70 (m, 1H), 10,93 (s, 1H).

65

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-238

MS ESI m/e: 473 (M+H), 471 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,71-0,79 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,38 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,39-7,58 (m, 7H), 10,71 (s, 1H).

### Ejemplo 1-239

MS ESI m/e: 501 (M+H), 499 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,82-0,90 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H), 1,63 (s, 6H), 2,07 (s, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,34-7,52 (m, 4H), 10,46 (s, 1H).

### Ejemplo 1-240

MS ESI m/e: 445 (M+H), 443 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,84-0,90 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,31 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 10,9, 17,8 Hz, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,40-7,51 (m, 3H), 10,34 (s, 1H).

### Ejemplo 1-241

MS ESI m/e: 487 (M+H), 485 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,81-0,91 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H), 2,73-2,83 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,35-7,56 (m, 4H), 10,49 (s, 1H).

### Ejemplo 1-242

MS ESI m/e: 447 (M+H), 445 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  0,84-0,90 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,39-7,51 (m, 3H), 10,16 (s, 1H).

### Ejemplo 1-243

MS ESI m/e: 555, 557 (M+H), 553, 555 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,81-0,92 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 1,43 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 1,88 (quint., J = 7,3 Hz, 2H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,76 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 3,65 (c, J = 5,7 Hz, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,35-7,45 (m, 2H), 10,34 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-244

MS ESI m/e: 486, 488 (M+H), 484, 486 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,19 (t, J = 6, 0 Hz, 3H), 2,50-2,53 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 3,95 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 3,0, 3,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 45,0 Hz, 1H), 10,58 (s a, 1H).

40

### Ejemplo 1-245

MS ESI m/e: 554, 556 (M+H), 552, 554 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,69-0,79 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,61-7,77 (m, 3H), 10,18 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-246

MS ESI m/e: 500 (M+H), 498 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,91 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 5,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,20-7,55 (m, 8H), 10,45 (s, 1H).

### Ejemplo 1-247

MS ESI m/e: 489 (M+H), 487 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,81 (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,64-2,74 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 6,58 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,40-7,64 (m, 8H), 7,81 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H), 12,44 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-248

MS ESI m/e: 491 (M+H), 489 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,72-0,78 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 5,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,35-7,54 (m, 6H), 10,40 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

### Ejemplo 1-249

MS ESI m/e: 447 (M+H), 445 (M-H).

65  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,72-0,79 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,63-2,70 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 5H), 10,49 (s a, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-250

MS ESI m/e: 501 (M+H), 499 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,78 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,41-7,55 (m, 7H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 10,86 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-251

MS ESI m/e: 458 (M+H), 456 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,72-0,82 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,63-2,74 (m, 1H), 5,13 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,45-6,50 (m, 1H), 7,33-7,61 (m, 8H), 10,28 (s a, 1H), 11,28 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-252

MS ESI m/e: 582, 584 (M+H), 580, 582 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,91 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 2H), 2,26 (s a, 6H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 5,65 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 10,34 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-253

MS ESI m/e: 584, 586 (M+H), 582, 584 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,90 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,44-3,56 (m, 4H), 5,66 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,70-6,76 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 4H), 10,39 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-254

MS ESI m/e: 457 (M+H), 455 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  0,82-0,89 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,74 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 3H), 7,39-7,51 (m, 3H), 10,38 (s, 1H).

### Ejemplo 1-255

MS ESI m/e: 624, 626 (M+H), 622, 624 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,81-0,91 (m, 2H), 1,13-1,24 (m, 2H), 1,74-1,90 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,38-2,46 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,73-2,80 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,68-3,74 (m, 4H), 5,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,34-7,44 (m, 2H), 10,33 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-256

MS ESI m/e: 549 (M+H), 547 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,66-0,77 (m, 2H), 0,89-1,05 (m, 2H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,65-7,71 (m, 2H), 12,88 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-257

MS ESI m/e: 638 (M+H), 636 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,74 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,65 (s, 4H), 3,02 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

### Ejemplo 1-258

MS ESI m/e: 461 (M+H), 459 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,83-0,91 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,14-1,25 (m, 2H), 1,58-1,72 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,61 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,24-7,36 (m, 3H), 7,41-7,53 (m, 3H), 10,18 (s, 1H).

### Ejemplo 1-259

MS ESI m/e: 521 (M+H), 519 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,83-0,92 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 5,80 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 8,01-8,07 (m, 2H), 10,40 (s, 1H).

### Ejemplo 1-260

MS ESI m/e: 536 (M+H), 534 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  0,82-0,93 (m, 2H), 1,29-1,28 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,15 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,21-7,39 (m, 3H), 7,39-7,51 (m, 2H), 10,49 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-261

MS ESI m/e: 499, 501 (M+H).

65  $^1\text{H}$  RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,13 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 8H), 10,33 (s, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-262

MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,78 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,61-2,70 (m, 4H), 3,13 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,71-7,77 (m, 1H), 10,04 (s a, 1H), 10,53 (s, 1H).

### Ejemplo 1-263

MS ESI m/e: 570, 572 (M+H), 568, 570 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,71-7,85 (m, 3H), 9,91 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-264

MS ESI m/e: 512, 514 (M+H), 510, 512 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,69-0,77 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 5,35 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,38 (s a, 2H), 6,47-6,53 (m, 1H), 6,54-6,57 (m, 1H), 6,58-6,63 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 10,55 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-265

MS ESI m/e: 459 (M+H), 457 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,66-0,74 (m, 2H), 0,83-0,91 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,58 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 3H), 10,16 (s, 1H).

### Ejemplo 1-266

MS ESI m/e: 584, 586 (M+H), 582, 584 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,78 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,00 (s a, 2H), 5,36 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,71-7,80 (m, 3H), 10,00 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-267

MS ESI m/e: 658, 660 (M+H), 656, 658 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,70-0,79 (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,62-2,76 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 4,48-4,64 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 3H), 7,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,52 (s a, 1H), 10,72 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-268

MS ESI m/e: 554 (M+H), 552 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,83-0,92 (m, 2H), 1,14-1,24 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,17 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 5,60 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94-7,08 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 3H), 7,38-7,47 (m, 1H), 10,15 (s, 1H).

### Ejemplo 1-269

MS ESI m/e: 541, 543 (M+H), 539, 541 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,70-0,79 (m, 2H), 0,98-1,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 5,37 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43-7,57 (m, 2H), 7,61-7,78 (m, 3H), 7,95-8,05 (m, 2H), 10,54 (s a, 1H), 13,34 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-270

MS ESI m/e: 540, 542 (M+H), 538, 540 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,80 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,63-2,74 (m, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,94-8,00 (m, 1H), 8,11 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-271

MS ESI m/e: 618, 620 (M+H), 616, 618 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,77 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,00-1,07 (m, 2H), 1,66 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 4H), 3,05-3,13 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,71-7,77 (m, 1H), 10,05 (s a, 1H), 10,53 (s, 1H).

### Ejemplo 1-272

MS ESI m/e: 618, 620 (M+H), 616, 618 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,71-0,78 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 2,62-2,70 (m, 4H), 3,19-3,29 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,39-7,54 (m, 3H), 7,71-7,76 (m, 1H), 10,00 (s a, 1H), 10,53 (s, 1H).

## Ejemplo 1-273

MS ESI m/e: 469 (M+H), 467 (M-1).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,80-0,90 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 10,67 (s, 1H).

5

## Ejemplo 1-274

MS ESI m/e: 652 (M+H), 650 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,13 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,38 (s a, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,24-7,38 (m, 3H), 7,40-7,49 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 1,8, 9,9 Hz, 1H), 10,04 (s, 1H).

10

## Ejemplo 1-275

MS ESI m/e: 540 (M+H), 538 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,91 (m, 2H), 1,15-1,23 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 2,67 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,72-2,80 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 5,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 4H), 7,40-7,47 (m, 1H), 10,16 (s, 1H).

15

## Ejemplo 1-276

MS ESI m/e: 653, 655 (M+H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7, 2 Hz, 3H), 1,00-1,08 (m, 2H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 2H), 2,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,86 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,61-7,77 (m, 3H), 8,08-8,15 (m, 1H), 10,20 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

20

## Ejemplo 1-277

MS ESI m/e: 597, 599 (M+H), 595, 597 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,09 (s a, 2H), 5,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,71-7,79 (m, 3H), 9,97 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

25

## Ejemplo 1-278

MS ESI m/e: 568, 570 (M+H), 566, 568 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 0,99-1,11 (m, 5H), 2,33 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,63-2,71 (m, 4H), 5,36 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 10,08 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

30

35

## Ejemplo 1-279

MS ESI m/e: 582, 584 (M+H), 580, 582 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7, 5 Hz, 3H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,60 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 2,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,63-2,71 (m, 4H), 5,36 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,62-7,76 (m, 3H), 10,09 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

40

## Ejemplo 1-280

MS ESI m/e: 644, 646 (M+H), 642, 644 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,80 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 5,36 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 6,88-7,01 (m, 1H), 7,05-7,17 (m, 2H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,47 (dd, J = 2,3, 8,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 10,56 (s a, 1H).

45

## Ejemplo 1-281

MS ESI m/e: 485 (M+H), 483 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,81 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 5,52 (s, 1H), 7,41-7,56 (m, 9H), 10,62 (s a, 1H).

50

## Ejemplo 1-282

MS ESI m/e: 624, 626 (M+H), 622, 624 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,81 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 2H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 5,36 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,42-7,56 (m, 3H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,53 (s a, 1H), 10,64 (s a, 1H).

55

## Ejemplo 1-283

MS ESI m/e: 526, 528 (M+H), 524, 526 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,66 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,64-2,67 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 5,92-5,98 (m, 1H), 6,50-6,60 (m, 3H), 7,19 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,57 (s a, 1H).

60

## Ejemplo 1-284

MS ESI m/e: 652, 654 (M+H), 650, 652 (M-H).

65

## ES 2 397 825 T3

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,80 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,61-2,70 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 7,04 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,49-7,62 (m, 5H), 7,73-7,80 (m, 3H), 10,48 (s a, 1H), 10,52 (s a, 1H).

5 Ejemplo 1-285

MS ESI m/e: 465 (M+H), 463 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 1,01-1,07 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 1H), 5,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 1,9, 11,3 Hz, 1H), 7,39-7,55 (m, 6H), 10,41 (s a, 1H).

10

Ejemplo 1-286

MS ESI m/e: 558 (M+H), 556 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,78 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,39-7,50 (m, 2H), 9,99 (s a, 1H), 10,39 (s a, 1H).

15

Ejemplo 1-287

MS ESI m/e: 582, 584 (M+H), 580, 582 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,99-1,12 (m, 8H), 2,53-2,70 (m, 5H), 5,36 (s, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,62-7,68 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 10,05 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

20

Ejemplo 1-288

MS ESI m/e: 576, 578 (M+H), 574, 576 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,80 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,65-7,77 (m, 3H), 7,88-7,93 (m, 2H), 10,52 (s, 1H).

25

Ejemplo 1-289

MS ESI m/e: 550 (M+H), 548 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,13 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,24-7,35 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 10,04 (s, 1H), 10,72 (s, 1H).

30

Ejemplo 1-290

MS ESI m/e: 518 (M+H), 516 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,19 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,43-7,49 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 10,01 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

35

Ejemplo 1-291

MS ESI m/e: 483 (M+H), 481 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,80 (m, 2H), 0,98-1,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,62-2,73 (m, 1H), 3,68 (c, J = 11,6 Hz, 2H), 5,54 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 7H), 10,60 (s a, 1H).

40

Ejemplo 1-292

MS ESI m/e: 554, 556 (M+H), 552, 554 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,81 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,79 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 5,38 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 1H), 8,57 (c, J = 5,3 Hz, 1H), 10,53 (s a, 1H).

45

Ejemplo 1-293

MS ESI m/e: 447 (M+H), 445 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,62-2,73 (m, 1H), 3,00 (dt, J = 25,2, 6,0 Hz, 2H), 4,67 (dt, J = 47,1, 6,4 Hz, 2H), 5,46 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,40-7,56 (m, 5H), 10,51 (s a, 1H).

50

55

Ejemplo 1-294

MS ESI m/e: 590, 592 (M+H), 588, 590 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,58-2,70 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 2H), 10,51 (s, 1H).

60

Ejemplo 1-295

MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,79 (m, 2H), 0,96 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,01-1,08 (m, 2H), 2,58-2,71 (m, 4H), 2,74-2,84 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,69-7,79 (m, 4H), 7,84-7,90 (m, 2H), 10,51 (s, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-296

MS ESI m/e: 504 (M+H), 502 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,91 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 5,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,95-7,08 (m, 3H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,33-7,55 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

### Ejemplo 1-297

MS ESI m/e: 602 (M+H), 600 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,79 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 5,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 10,15 (s, 1H), 10,55 (s, 1H).

### Ejemplo 1-298

MS ESI m/e: 532 (M+H), 530 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,80 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,13 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 2H), 10,04 (s, 1H), 10,70 (s, 1H).

### Ejemplo 1-299

MS ESI m/e: 667, 669 (M+H), 665, 667 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,77 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,98-1,07 (m, 2H), 1,19-1,29 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 2H), 2,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,27-3,35 (m, 2H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,87-7,94 (m, 1H), 10,17 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-300

MS ESI m/e: 457 (M+H), 455 (M-1).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,80-0,90 (m, 2H), 1,10-1,30 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 2,77 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 5,79 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 10,29 (s, 1H).

### Ejemplo 1-301

MS ESI m/e: 580 (M+H), 578 (M-1).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,75 (s a, 2H), 1,05 (m, 2H), 2,68 (s, 4H), 3,03 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 10,01 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).

### Ejemplo 1-302

MS ESI m/e: 620 (M+H), 618 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 5,54 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 10,00 (s, 1H), 10,57 (s, 1H).

### Ejemplo 1-303

MS ESI m/e: 625, 627 (M+H), 623, 625 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,78 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,34-2,56 (m, 6H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,08-3,19 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 4H), 5,36 (s, 1H), 5,77 (s a, 1H), 6,53-6,70 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 9,0, 6,0 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,56 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-304

MS ESI m/e: 572, 574 (M+H), 570, 572 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,74-0,79 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 5,53 (s, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 2H), 10,00 (s a, 1H), 10,57 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-305

MS ESI m/e: 584, 586 (M+H), 582, 584 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,80 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,70 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 4,69 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,6, 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 10,13 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-306

MS ESI m/e: 611, 613 (M+H), 609, 611 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,79 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 2,16 (s, 6H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 10,22 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 1-307

MS ESI m/e: 583, 585 (M+H), 581, 583 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,09 (quint., J = 6,8 Hz, 2H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,71-7,77 (m, 1H), 8,73 (s a, 1H), 10,55 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-308

MS ESI m/e: 584, 586 (M+H), 582, 584 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,78 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 4,12 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,55 (m, 3H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 9,85 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-309

MS ESI m/e: 619, 621 (M+H), 617, 619 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,80 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,67 (s, 6H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,70-7,76 (m, 1H), 10,11 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-310

MS ESI m/e: 500 (M+H), 498 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,98-1,08 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 5,51 (s a, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 1H), 1,61-1,12 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

### Ejemplo 1-311

MS ESI m/e: 666 (M+H), 664 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,71-0,77 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,00-1,07 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 2H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,09 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 5,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,23-7,37 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 7,79-7,84 (m, 1H), 10,54 (s, 1H).

### Ejemplo 1-312

MS ESI m/e: 753, 755 (M+H), 751, 753 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,81-0,89 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 3,21-3,32 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 5,57-5,67 (m, 1H), 5,65 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,21-7,40 (m, 11H), 7,74-7,80 (m, 1H), 10,34 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-313

MS ESI m/e: 619, 621 (M+H), 617, 619 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,79 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,37-3,49 (m, 2H), 5,36 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,93-8,14 (m, 3H), 10,39 (s a, 1H), 10,52 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-314

MS ESI m/e: 703, 705 (M+H), 701, 703 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,78 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99-1,08 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 2H), 2,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,33-3,43 (m, 2H), 5,36 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 1H), 10,08 (s a, 1H), 10,53 (s a, 1H).

### Ejemplo 1-315

MS ESI m/e: 659, 661 (M+H), 657, 659 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,79 (m, 2H), 1,01-1,09 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,32-2,39 (m, 4H), 2,60-2,72 (m, 4H), 2,83-2,97 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,71-7,87 (m, 5H), 10,51 (s, 1H).

### Ejemplo 1-316

MS ESI m/e: 646, 648 (M+H), 644, 646 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,72-0,79 (m, 2H), 1,01-1,10 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,81-2,94 (m, 4H), 3,58-3,67 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,71-7,88 (m, 5H), 10,50 (s, 1H).

### Ejemplo 1-317

MS ESI m/e: 644, 646 (M+H), 642, 644 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,00-1,09 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 2H), 1,47-1,58 (m, 4H), 2,58-2,73 (m, 4H), 2,82-2,92 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,71-7,84 (m, 5H), 10,51 (s, 1H).

### Ejemplo 1-318

MS ESI m/e: 630, 632 (M+H), 628, 630 (M-H).

## ES 2 397 825 T3

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,79 (m, 2H), 1,01-1,10 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,03-3,22 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,46-7,55 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,87-7,92 (m, 2H), 10,51 (s, 1H).

Ejemplo 1-319

MS ESI m/e: 666 (M+H), 664 (M-H).

5 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 5,38 (s, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 9,99 (s a, 1H), 10,54 (s, 1H).

Ejemplo 1-320

MS ESI m/e: 564 (M+H), 562 (M-H).

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7, 3 Hz, 3H), 0,99-1,09 (m, 2H), 1,58-1,74 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 3,05-3,14 (m, 2H), 4,32 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 10,04 (s a, 1H), 10,73 (s, 1H).

15 Ejemplo 1-321

MS ESI m/e: 564 (M+H), 562 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 3,18-3,30 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,50-7,61 (m, 2H), 10,00 (s a, 1H), 10,73 (s, 1H).

20

Ejemplo 1-322

MS ESI m/e: 655 (M+H), 653 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,79 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 5,49 (s, 1H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,99 (s a, 1H), 10,76 (s a, 1H).

25

Ejemplo 1-323

MS ESI m/e: 625, 627 (M+H), 623, 625 (M-H).

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 1,70 (quint., J = 7,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 10,13 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

Ejemplo 1-324

35 MS ESI m/e: 583, 585 (M+H), 581, 583 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,79 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 2H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 1H), 8,51 (s a, 1H), 10,54 (s a, 1H).

40 Ejemplo 1-325

MS ESI m/e: 569, 571 (M+H), 567, 569 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,80 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,63 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 5,35 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,00-6,08 (m, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,45 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 1H), 8,77 (s a, 1H), 10,55 (s a, 1H).

45

Ejemplo 1-326

MS ESI m/e: 465 (M+H), 463 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,80 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,21 (dt, J = 4,5, 18,3 Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 6,27 (tt, J = 4,3, 56,3 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,34-7,56 (m, 7H), 10,55 (s a, 1H).

50

Ejemplo 1-327

MS ESI m/e: 585, 587 (M+H), 583, 585 (M-1).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,75 (s a, 2H), 1,03 (m, 2H), 2,68 (s, 4H), 3,61 (s, 3H), 5,36 (s, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,65-7,80 (m, 3H), 9,12 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 10,54 (s, 1H).

55

Ejemplo 1-328

MS ESI m/e: 457 (M+H), 455 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,74-0,81 (m, 2H), 1,01-1,10- (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,65-2,74 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,40-7,56 (m, 6H), 7,82-7,87 (m, 2H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 10,63 (s a, 1H).

60

Ejemplo 1-329

MS ESI m/e: 437 (M+H), 435 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 2,89 (s, 3H), 7,15-7,55 (m, 5H), 10,35 (s, 1H).

65 Ejemplo 1-330

MS ESI m/e: 347 (M+H), 345 (M-H).

## ES 2 397 825 T3

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3,41 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 10,45 (s, 1H).  
Ejemplo 1-331  
MS ESI m/e: 458 (M+H), 456 (M-H).
- 5 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,40-0,57 (m, 4H), 1,24-1,37 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 6,70-6,77 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,33-7,54 (m, 5H), 10,22 (s, 1H).
- Ejemplo 1-332  
MS ESI m/e: 495 (M+H), 496, 493 (M-H), 494,  
10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 2,70 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,36-7,55 (m, 10H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 10,85 (s a, 1H).
- Ejemplo 1-333  
MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).  
15 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,66-0,74 (m, 2H), 0,98-1,06 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 6,80 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 3H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).
- Ejemplo 1-334  
MS ESI m/e: 556 (M+H), 554 (M-H).  
20 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,78 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 5,92 (s a, 1H), 6,51-6,68 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 1H), 10,60 (s a, 1H).
- Ejemplo 1-335  
MS ESI m/e: 654 (M+H), 652 (M-H).  
25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,67-0,81 (m, 2H), 0,96-1,09 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,77-8,80 (m, 1H), 8,88-8,90 (m, 1H), 10,52 (s a, 1H), 10,69 (s a, 1H).
- 30 Ejemplo 1-336  
MS ESI m/e: 532 (M+H), 530 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,71-0,80 (m, 2H), 0,99-1,09 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,61-2,73 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,17 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 7,14-7,48 (m, 7H), 9,98 (s a, 1H), 10,50 (s a, 1H).
- 35 Ejemplo 1-337  
MS ESI m/e: 552 (M+H), 550 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,68-0,78 (m, 2H), 0,99-1,10 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,61-2,76 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 4,31 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 7,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 2H), 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H), 10,90 (s a, 1H).
- 40 Ejemplo 1-338  
MS ESI m/e: 558 (M+H), 556 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,81 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (dt, J = 18,8, 3,4 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 4,69 (dt, J = 47,1, 3,0 Hz, 2H), 5,28 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 2H), 10,00 (s a, 1H), 10,43 (s, 1H).
- 45 Ejemplo 1-339  
MS ESI m/e: 690 (M+H), 688 (M-H).  
50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,79 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,22-2,32 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,60-2,71 (m, 3H), 3,25-3,41 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,35 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,73 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,08 (s a, 1H), 10,52 (s a, 1H).
- Ejemplo 1-340  
MS ESI m/e: 634 (M+H), 632 (M-H).  
55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,79 (m, 2H), 0,98-1,09 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,14 (s, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 9,98 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H).
- 60 Ejemplo 1-341  
MS ESI m/e: 522 (M+H), 520 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,80 (m, 2H), 0,97-1,09 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 5,23-5,26 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,28-7,49 (m, 3H), 7,61-7,73 (m, 2H), 10,17 (s a, 1H), 10,41 (s a, 1H).
- 65 Ejemplo 1-342  
MS ESI m/e: 522 (M+H), 520 (M-H).

## ES 2 397 825 T3

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69-0,79 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,02 (dt, J = 25,2, 2,8 Hz, 2H), 4,69 (dt, J = 47,1, 3,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 7,02-7,11 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,29-7,49 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 2H), 10,16 (s a, 1H), 10,44 (s a, 1H).

### 5 Ejemplo 1-343

MS ESI m/e: 475 (M+H), 473 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,85-0,94 (m, 2H), 1,16-1,24 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 5,54-5,58 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,43-7,54 (m, 5H), 7,63-7,69 (m, 1H), 10,28 (s a, 1H).

### 10 Ejemplo 2-1

MS ESI m/e: 472 (M+H), 470 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 2,68 (s, 3H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,41-7,61 (m, 10H), 7,80-7,87 (m, 2H), 11,34 (s, 1H).

### 15 Ejemplo 2-2

MS ESI m/e: 592 (M+H), 590 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,70-0,82 (m, 2H), 1,01-1,13 (m, 2H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 7,19-7,27 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,71 (dd, J = 3,0, 12,0 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,61 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

20

### Ejemplo 3-1

MS ESI m/e: 493, 495 (M+H), 491, 493 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,77-0,82 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,72-2,74 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 6,86 (d, 2H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,34-7,51 (m, 5H), 11,36 (s, 1H).

25

### Ejemplo 3-2

MS ESI m/e: 479, 481 (M+H), 477, 479 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 0,83-0,90 (m, 2H), 1,10-1,18 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 5,00 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10-7,15 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,63-7,70 (m, 2H), 11,71 (s, 1H).

30

### Ejemplo 3-3

MS ESI m/e: 479, 481 (M+H), 477, 479 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,83-0,92 (m, 2H), 1,09-1,19 (m, 2H), 2,67-2,78 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 5,06 (s, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 5H), 11,68 (s, 1H).

35

### Ejemplo 3-4

MS ESI m/e: 604 (M+H), 606, 602 (M-H), 604.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,69 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,59-2,64 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H).

40

### Ejemplo 3-5

MS ESI m/e: 618 (M+H), 620, 616 (M-H), 618,

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,19 (t, J = 9,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 1H), 3,11 (c, J = 9,8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 7,07-7,13 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 9,95 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H).

45

### Ejemplo 3-6

MS ESI m/e: 604 (M+H), 606, 602 (M-H), 604,

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 7,01-7,13 (m, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,58-7,60 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 1H), 10,10 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H).

50

### Ejemplo 3-7

MS ESI m/e: 652 (M+H), 650 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,92 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

55

### 60 Ejemplo 3-8

MS ESI m/e: 550 (M+H), 548 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,71 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 1,7, 9,0 Hz, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 1,7, 12,0 Hz, 1H), 9,90 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

60

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 3-9

MS ESI m/e: 639 (M+H), 638, 637 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,73 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 7,11 (dd, J = 10,1 Hz, 13,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,63 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 9,65 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-1

MS ESI m/e: 616 (M+H), 614 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 4-2

MS ESI m/e: 666 (M+H), 664 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,71 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,28 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 4-3

MS ESI m/e: 514 (M+H), 512 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,70 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

### Ejemplo 4-4

MS ESI m/e: 568, 570 (M+H), 566, 568 (M-H)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 0,61-0,65 (m, 2H), 0,90-0,95 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,56-2,61 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 7,07 (dd, J = 8,6, 10,7 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).

### Ejemplo 4-5

MS ESI m/e: 556, 558 (M+1).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,67 (m, 2H), 0,91-0,96 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 7,11 (dd, J = 8,6, 10,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 2,1, 10,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 10,94 (s, 1H).

### Ejemplo 4-6

MS ESI m/e: 564 (M+H), 562 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,64-0,70 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 4,31 (s, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,32 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 1,6, 11,6 Hz, 1H), 9,95 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

### Ejemplo 4-7

MS ESI m/e: 490 (M+H), 488 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,64-0,71 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

### Ejemplo 4-8

MS ESI m/e: 604, 606 (M+H), 602, 604 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 9,96 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 4-9

MS ESI m/e: 518 (M+H), 516 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,64-0,71 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,62 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,23 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

### Ejemplo 4-10

MS ESI m/e: 603, 605 (M+H), 601, 603 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,77-0,84 (m, 2H), 1,11-1,18 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,15 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 6,89 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 2,3, 9,8 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,86-7,93 (m, 2H), 11,28 (s, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 4-11

MS ESI m/e: 516 (M+H), 514 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,64-0,71 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 5,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 10,9, 17,6 Hz, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

### Ejemplo 4-12

MS ESI m/e: 729 (M+H), 727 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,65-0,68 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93-0,97 (m, 2H), 1,23-1,26 (m, 5H), 1,40-1,50 (m, 2H), 2,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,48-2,50 (m, 2H), 2,59-2,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,28-3,33 (m, 2H), 6,92 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 4-13

MS ESI m/e: 603 (M+H), 601 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,66-0,69 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,17-1,29 (m, 5H), 1,40-1,50 (m, 2H), 2,04 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,47-2,51 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,19-7,34 (m, 5H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,91 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

### Ejemplo 4-14

MS ESI m/e: 685 (M+H), 683 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64-0,70 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,90-0,98 (m, 2H), 1,14-1,28 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 2,04 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,27-3,34 (m, 2H), 5,49 (s a, 1H), 6,99-7,11 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

### Ejemplo 4-15

MS ESI m/e: 590 (M+H), 588 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,42 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 6,69 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,31-7,55 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 11,41 (s, 1H).

### Ejemplo 4-16

MS ESI m/e: 626 (M+H), 624 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,26 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 6,93 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 9,94 (a, 1H), 11,21(a, 1H).

### Ejemplo 4-17

MS ESI m/e: 630 (M+H), 628 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,75-0,81 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 5H), 1,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,72 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,30-7,54 (m, 5H), 7,65-7,69 (m, 1H), 11,07 (s, 1H).

### Ejemplo 4-18

MS ESI m/e: 666 (M+H), 664 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,75-0,81 (m, 2H), 1,06-1,15 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,74 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,38-7,54 (m, 3H), 11,07 (s, 1H).

### Ejemplo 4-19

MS ESI m/e: 654 (M+H), 652 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,12 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,88 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 9,94 (s a, 1H), 11,24 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-21

MS ESI m/e: 604 (M+H), 602 (M-H).

65  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,13 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,87 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,65-7,71 (m, 1H), 7,78 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 10,10 (s a, 1H), 11,23 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-22

MS ESI m/e: 666 (M+H), 664 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,63-0,69 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,57-2,63 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 1,6, 10,0 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

## Ejemplo 4-23

MS ESI m/e: 680 (M+H), 678 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,47 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,61-0,70 (m, 2H), 0,89-0,98 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,95 (m, 2H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

## Ejemplo 4-24

MS ESI m/e: 630 (M+H), 628 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,60-0,69 (m, 2H), 0,87-0,98 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53-7,69 (m, 3H), 7,79 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

## Ejemplo 4-25

MS ESI m/e: 554 (M+H), 552 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64-0,73 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,62 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 7,03-7,15 (m, 3H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

## Ejemplo 4-26

MS ESI m/e: 568 (M+H), 566 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,62-0,73 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,62 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,03-7,13 (m, 3H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 9,94 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

## Ejemplo 4-27

MS ESI m/e: 528 (M+H), 526 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,48 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,60-0,70 (m, 2H), 0,88-0,98 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,52 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 10,09 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

## Ejemplo 4-28

MS ESI m/e: 564 (M+H), 562 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,63-0,69 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,31 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 2,0, 11,6 Hz, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

## Ejemplo 4-29

MS ESI m/e: 578 (M+H), 576 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,47 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,61-0,70 (m, 2H), 0,88-0,98 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,46 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,64-0,70 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,63 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 7,04-7,13 (m, 3H), 7,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

## Ejemplo 4-31

MS ESI m/e: 568 (M+H), 566 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,47 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,63-0,71 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,96 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,63 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

## Ejemplo 4-32

MS ESI m/e: 582 (M+H), 580 (M-H).

65  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,46 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,64-0,70 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz,

## ES 2 397 825 T3

3H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,75-1,93 (m, 2H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,63 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,10 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 7,05-7,14 (m, 3H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,97 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

### Ejemplo 4-33

5 MS ESI m/e: 681 (M+H), 679 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,69 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,67 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 10,01 (s a, 1H), 11,06 (s a, 1H).

### 10 Ejemplo 4-34

MS ESI m/e: 723 (M+H), 721 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,70 (m, 2H), 0,90-0,99 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,55-2,64 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,99-3,10 (m, 4H), 3,43-3,53 (m, 4H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 10,21 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

15 Ejemplo 4-35  
MS ESI m/e: 519 (M+H), 517 (M-H).  
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,71 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 7,04-7,43 (m, 6H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,77-7,88 (m, 3H), 10,39 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

### Ejemplo 4-36

MS ESI m/e: 645 (M+H), 643 (M-H).

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,70 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03-3,13 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53-7,68 (m, 3H), 7,72-7,85 (m, 4H), 10,37 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 4-37

MS ESI m/e: 650 (M+H), 648 (M-H).

30 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,93 (dd, J = 9,3, 11,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).

### Ejemplo 4-38

35 MS ESI m/e: 564 (M+H), 562 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,75-0,81 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 2,69-2,76 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 6,77-6,84 (m, 1H), 6,92 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,18-7,33 (m, 4H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H).

### 40 Ejemplo 4-39

MS ESI m/e: 568 (M+H), 566 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,75-0,83 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,60-2,76 (m, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H).

### 45 Ejemplo 4-40

MS ESI m/e: 552 (M+H), 550 (M-H).

50 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,13 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,12 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,87 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

### Ejemplo 4-41

MS ESI m/e: 556 (M+H), 554 (M-H).

55 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,10-1,25 (m, 12H), 2,62 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,12 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,88 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,41 (s, 1H).

### Ejemplo 4-42

MS ESI m/e: 538 (M+H), 536 (M-H).

60 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,87 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 7,05-7,18 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 9,94 (s a, 1H), 11,25 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-43

MS ESI m/e: 502 (M+H), 500 (M-H).

65 <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,87 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 7,04-7,15 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H),

10,10 (s a, 1H), 11,24 (s a, 1H).

Ejemplo 4-44

MS ESI m/e: 542 (M+H), 540 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,89 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,04-7,18 (m, 3H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 9,93 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H).

Ejemplo 4-45

MS ESI m/e: 506 (M+H), 504 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,14 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,89 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 10,10 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H).

15 Ejemplo 4-46

MS ESI m/e: 528 (M+H), 526 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,75-0,82 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 5H), 1,42 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,22-7,46 (m, 5H), 7,63-7,68 (m, 1H), 11,10 (s, 1H).

20 Ejemplo 4-47  
MS ESI m/e: 532 (M+H), 530 (M-H).  
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  0,75-0,83 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,61-2,77 (m, 3H), 3,91-4,00 (m, 2H), 6,93-7,05 (m, 4H), 7,26-7,48 (m, 3H), 7,59-7,64 (m, 1H), 11,19 (s, 1H).

Ejemplo 4-48

MS ESI m/e: 488 (M+H), 486 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,42 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,13 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,86 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,70 (s, 1H), 11,46 (s, 1H).

Ejemplo 4-49

MS ESI m/e: 524 (M+H), 522 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,41 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,89 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,18-7,33 (m, 4H), 7,43 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 11,47 (s, 1H).

Ejemplo 4-50

MS ESI m/e: 492 (M+H), 490 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,65 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,88-7,11 (m, 4H), 7,32-7,46 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 1H), 11,45 (s, 1H).

Ejemplo 4-51

MS ESI m/e: 528 (M+H), 526 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,65 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,90-7,03 (m, 3H), 7,11-7,17 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 11,46 (s, 1H).

Ejemplo 4-52

MS ESI m/e: 528 (M+H), 526 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,64-0,70 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

Ejemplo 4-53

MS ESI m/e: 532 (M+H), 530 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,64-0,71 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,54-1,65 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 7,01-7,12 (m, 3H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

60 Ejemplo 4-54

MS ESI m/e: 653 (M+H), 651 (M-H).

$^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,60-0,71 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,89-7,01 (m, 2H), 7,09-7,23 (m, 4H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,73-7,83 (m, 1H), 9,69 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-55

MS ESI m/e: 637 (M+H), 635 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,69 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 6,95 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70-7,85 (m, 3H), 7,90-8,00 (m, 2H), 11,04 (s, 1H).

## 5 Ejemplo 4-56

MS ESI m/e: 504 (M+H), 502 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,65-0,71 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 7,00-7,10 (m, 3H), 7,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,24 (s, 1H).

10

## Ejemplo 4-57

MS ESI m/e: 558 (M+H), 556 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,64-0,71 (m, 2H), 0,90-0,99 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,46-1,57 (m, 2H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,93-3,06 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 7,00-7,14 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 1,2, 12,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

15

## Ejemplo 4-58

MS ESI m/e: 651 (M+H), 649 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,71 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,29-3,40 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,88-7,95 (m, 2H), 11,04 (s, 1H).

20

## Ejemplo 4-59

MS ESI m/e: 721 (M+H), 719 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,35-1,60 (m, 6H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,99-3,12 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 10,06 (s a, 1H), 11,06 (s a, 1H).

25

## Ejemplo 4-60

MS ESI m/e: 630 (M+H), 628 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 2,34 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,59-2,70 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 6,91-7,08 (m, 2H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,56-7,69 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 1H), 10,03 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H).

30

## Ejemplo 4-61

MS ESI m/e: 533 (M+H), 531 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,73 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 2,98 (s, 3H), 6,55 (dd, J = 3,0, 9,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 2,6, 14,3 Hz, 1H), 6,99-7,11 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 10,09 (s a, 1H), 11,27 (s a, 1H).

35

40

## Ejemplo 4-62

MS ESI m/e: 673 (M+H), 671 (M-H)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 2,03 (s, 6H), 3,08 (s, 3H), 6,91 (dd, J = 10,5, 9,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

45

## Ejemplo 4-63

MS ESI m/e: 646,0 (M+H), 644,0 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,91 (dd, J = 12,0, 9,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).

50

## Ejemplo 4-64

MS ESI m/e: 685,9, 687,9, 684,0, 685,9

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,70 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 2,57-2,63 (m, 1H), 3,08 (s, 6H), 6,94 (dd, J = 9,0, 12,0 Hz, 1H), 7,22-7,22 (m, 1H), 7,27-7,27 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

55

## Ejemplo 4-65

MS ESI m/e: 571,1 (M+H), 569,2 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 9,0, 12,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 10,11 (s, 2H), 11,12 (s, 1H).

60

## Ejemplo 4-66

MS ESI m/e: 616,0 (M+H), 614,0 (M-H).

65

## ES 2 397 825 T3

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,68 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,92 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 4-67

MS ESI m/e: 530 (M+H), 528 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,76 (m, 4H), 0,90-1,03 (m, 4H), 1,24 (s, 3H), 1,88-2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 6,92-7,11 (m, 4H), 7,35 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 10,09 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

10

### Ejemplo 4-68

MS ESI m/e: 660 (M+H), 658 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,56-0,64 (m, 2H), 0,85-0,95 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 3,20 (s a, 3H), 3,46-3,55 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 6,91 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 10,09 (s, 1H), 10,13 (s, 1H).

15

### Ejemplo 4-69

MS ESI m/e: 696 (M+H), 694 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,56-0,66 (m, 2H), 0,81-0,97 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,50-2,59 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,50 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 6,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,69-7,78 (m, 1H), 9,90 (s a, 1H), 10,16 (s a, 1H).

20

### Ejemplo 4-70

MS ESI m/e: 652,0 (M+H), 650,0 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,60-0,64 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 6,88 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,02 (s, 1H).

25

### Ejemplo 4-71

MS ESI m/e: 514,1 (M+H), 512,2 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,7, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

30

### Ejemplo 4-72

MS ESI m/e: 559 (M+H), 557 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,93 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 5H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 11,06 (s a, 1H).

35

### Ejemplo 4-73

MS ESI m/e: 668 (M+H), 666 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,75-7,95 (m, 5H), 9,98 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H), 12,68 (s a, 1H).

40

MS ESI m/e: 681 (M+H), 679 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,72 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,09-6,11 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 3H), 9,90 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H).

45

### Ejemplo 4-74

MS ESI m/e: 647 (M+H), 645 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

50

### Ejemplo 4-75

MS ESI m/e: 518,0 (M+H), 516,0 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,70 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,63 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

55

### Ejemplo 4-76

MS ESI m/e: 550,1 (M+H), 548,1 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,7, 8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

65

## Ejemplo 4-77

MS ESI m/e: 666,0 (M+H), 664,0 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,63-0,69 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,21 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,14 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 7,5, 10,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).

## Ejemplo 4-78

MS ESI m/e: 554,2 (M+H), 552,1 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64-0,70 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,63 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,25 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 9,95 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

## Ejemplo 4-79

MS ESI m/e: 664 (M+H), 662 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,28-0,34 (m, 2H), 0,69-0,77 (m, 2H), 1,06 (s a, 3H), 2,30-2,37 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 4,21 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 4,72 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,50-6,57 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 1H), 9,91 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-80

MS ESI m/e: 661 (M+H), 659 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,65-0,69 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,92 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,77-7,81 (m, 1H), 9,24 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

## Ejemplo 4-81

MS ESI m/e: 617 (M+H), 615 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,63-0,70 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 5,89 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

## Ejemplo 4-82

MS ESI m/e: 632 (M+H), 630 (M-H).

30  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64-0,69 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,60-2,64 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 5,64 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 1,05-7,08 (m, 1H), 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 3H), 9,83 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).

## Ejemplo 4-83

MS ESI m/e: 511, 513 (M+H), 509, 511 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,50 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35-7,51 (m, 5H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 11,06 (s, 1H).

## Ejemplo 4-84

MS ESI m/e: 511, 513 (M+H), 509, 511 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,22 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,50 (s, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,38-7,52 (m, 5H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 10,89 (s, 1H).

## Ejemplo 4-85

MS ESI m/e: 497, 499 (M+H), 495, 497 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,53 (c, J = 6,3 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37-7,51 (m, 5H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 11,10 (s, 1H).

## Ejemplo 4-86

MS ESI m/e: 524, 526 (M+H), 522, 524 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,20 (s, 3H), 2,16 (s, 6H), 2,42 (t, J = 6, 8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37-7,51 (m, 5H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 11,07 (s, 1H).

## Ejemplo 4-87

MS ESI m/e: 681 (M+H), 679 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64-0,72 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,09-6,11 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,73-7,84 (m, 3H), 9,90 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-88

MS ESI m/e: 614 (M+H), 612 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,62-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 6,87-6,96 (m, 3H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 10,49 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 4-89

MS ESI m/e: 668 (M+H), 666 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,71 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 2,60-2,70 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,93 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,96 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H), 13,27 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-90

MS ESI m/e: 603 (M+H), 601 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,71 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,95 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46-7,58 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 11,01 (s, 1H), 13,14 (a, 1H).

### Ejemplo 4-91

MS ESI m/e: 602 (M+H), 600 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,71 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,07 (s a, 1H), 11,02 (s, 1H).

### Ejemplo 4-92

MS ESI m/e: 616 (M+H), 614 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,70 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,81 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,51-8,56 (m, 1H), 11,02 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-93

MS ESI m/e: 630 (M+H), 628 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,70 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 2,93 (s a, 3H), 3,00 (s a, 3H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42-7,49 (m, 4H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 11,04 (s, 1H).

### Ejemplo 4-94

MS ESI m/e: 617 (M+H), 615 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,69 (m, 2H), 0,92-0,99 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 6,92 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 11,07 (a, 1H), 12,39 (a, 1H).

### Ejemplo 4-95

MS ESI m/e: 661 (M+H), 659 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,14 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 3,43 (c, J = 5,6 Hz, 2H), 4,74 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,83-6,97 (m, 2H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 4-96

MS ESI m/e: 784 (M+H), 782 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,71 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,57-2,69 (m, 1H), 3,00 (c, J = 6,7 Hz, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,35 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,60 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,86-7,05 (m, 3H), 7,10-7,21 (m, 2H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,8, 9,6 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

### Ejemplo 4-97

MS ESI m/e: 530 (M+H), 528 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,58-2,68 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 5,16 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 1,8, 12,6 Hz, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

### Ejemplo 4-98

MS ESI m/e: 532 (M+H), 530 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,60-0,73 (m, 2H), 0,89-1,00 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,84-2,97 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 6,97-7,16 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 2H), 10,10 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

### Ejemplo 4-99

MS ESI m/e: 634,0 (M+H), 632,1 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,69 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,92 (dd, J = 9,0, 8,7 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 8,7, 10,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).

## ES 2 397 825 T3

### Ejemplo 4-100

MS ESI m/e: 646 (M+H), 644 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,52-0,62 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,44-2,59 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 4,01-4,08 (m, 2H), 5,58 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99-7,08 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,66-7,75 (m, 1H), 10,09 (s a, 1H), 10,12 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-101

MS ESI m/e: 670,0 (M+H), 668,0 (M-H)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,60-0,67 (m, 2H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,49-6,56 (m, 1H), 6,84-6,99 (m, 3H), 7,22 (dd, J = 2,4, 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H).

### Ejemplo 4-102

MS ESI m/e: 532,1 (M+H), 530,2 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,69 (m, 2H), 0,92-0,94 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,59-2,63 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,29 (s, 1H), 7,06-7,54 (m, 5H), 7,90 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 9,86 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).

### Ejemplo 4-103

MS ESI m/e: 615,1 (M+H), 613,1 (M-H)

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,88-6,96 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 10,76 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

### Ejemplo 4-104

MS ESI m/e: 638 (M+H), 636 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,64-0,70 (m, 2H), 0,93-0,99 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,52-7,61 (m, 3H), 7,75-7,82 (m, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 11,00 (s, 1H).

### Ejemplo 4-105

MS ESI m/e: 536 (M+H), 534 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 7,00-7,14 (m, 3H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,56-7,62 (m, 2H), 10,09 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H).

### Ejemplo 4-106

MS ESI m/e: 572 (M+H), 570 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,20-7,34 (m, 3H), 7,40 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,22 (s, 1H).

### Ejemplo 4-107

MS ESI m/e: 599 (M+H), 597 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,66-0,72 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,12 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 8,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 11,12 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 12,60 (d, J = 14,3 Hz, 1H).

### Ejemplo 4-108

MS ESI m/e: 657 (M+H), 655 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,74 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,58-2,70 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 1,8, 10,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,04 (s, 1H).

### Ejemplo 4-109

MS ESI m/e: 657 (M+H), 655 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,71 (m, 2H), 0,90-0,99 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,93 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 2H), 11,10 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

### Ejemplo 4-110

MS ESI m/e: 643 (M+H), 641 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,60-3,86 (m, 2H), 4,16-4,32 (m, 2H), 6,84-6,97 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,73 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 9,15-9,51 (s a, 1H), 11,09 (s, 1H).

### Ejemplo 4-111

MS ESI m/e: 613 (M+H), 611 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,74 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 2H), 7,74-7,84 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 11,10 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-112

MS ESI m/e: 613 (M+H), 611 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,63-0,74 (m, 2H), 0,91-1,02 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 2,57-2,69 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,75-7,83 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 11,10 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-113

MS ESI m/e: 602 (M+H), 600 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz, 120°C) δ 0,72 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 6,88 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 1,8, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 7,67 (dd, J = 1,8, 10,3 Hz, 1H), 8,39 (s a, 1H), 9,84 (s a, 1H), 10,90 (s, 1H).

## Ejemplo 4-114

MS ESI m/e: 679 (M+H), 677 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,62-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,84 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 11,10 (s, 1H).

## Ejemplo 4-115

MS ESI m/e: 599 (M+H), 597 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,73 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 6,92 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,76-7,83 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 13,20 (s, 1H).

## Ejemplo 4-116

MS ESI m/e: 685,9 (M+H), 684,0 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,62-0,70 (m, 2H), 0,92-0,98 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 6,94 (dd, J = 9,0, 8,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,3, 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,57 (m, 3H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 9,59 (s, 1H), 11,01 (s, 1H).

## Ejemplo 4-117

MS ESI m/e: 666,0 (M+H), 664,1 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,68 (m, 2H), 0,90-0,97 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 6,88-6,95 (m, 1H), 7,15-7,34 (m, 3H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,70-7,80 (m, 2H).

## Ejemplo 4-118

MS ESI m/e: 630 (M+H), 628 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,75-0,81 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 2,70-2,77 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,70 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 11,31 (s, 1H).

## Ejemplo 4-119

MS ESI m/e: 612 (M+H), 610 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,21 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 6,96 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 11,13 (s, 1H).

## Ejemplo 4-120

MS ESI m/e: 573 (M+H), 571 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,66-0,69 (m, 2H), 0,94-0,98 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,61-2,66 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 6,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 6H), 7,31-7,33 (m, 2H), 9,66 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

## Ejemplo 4-121

MS ESI m/e: 600 (M+H), 598 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 0,80-0,90 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 2,74-2,83 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 6,75 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 7,45-7,57 (m, 2H), 7,80 (s a, 3H), 11,37 (s, 1H).

## Ejemplo 4-122

MS ESI m/e: 671 (M+H), 669 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,60-0,67 (m, 2H), 0,87-0,95 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 2,24 (s a, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,69 (s a, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,07 (s a, 2H), 3,62 (s a, 2H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 11,01 (s, 1H).

## Ejemplo 4-123

MS ESI m/e: 628 (M+H), 626 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 6,87-6,95 (m, 3H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,11 (s a, 1H), 11,07 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-124

MS ESI m/e: 643 (M+H), 641 (M-H).

5  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,13-0,72 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,41 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,79 (dd, J = 1,8, 10,5 Hz, 1H), 11,11 (s, 1H).

## Ejemplo 4-125

MS ESI m/e: 644 (M+H), 642 (M-H).

10  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,62-0,72 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 2,56-2,68 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,07 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 11,10 (s, 1H).

## Ejemplo 4-126

MS ESI m/e: 616 (M+H), 614 (M-H).

15  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,62-0,73 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,93 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5, 10,5 Hz, 1H), 11,08 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

## Ejemplo 4-127

MS ESI m/e: 638 (M+H), 636 (M-H).

20  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,64-0,72 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,51 (s a, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,76-7,88 (m, 3H), 11,05 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-128

MS ESI m/e: 642 (M+H), 640 (M-H).

25  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,59-0,72 (m, 2H), 0,88-1,01 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 2,55-2,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,86-6,97 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,1, 7,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,1, 10,6 Hz, 1H), 10,44 (s a, 1H), 11,07 (s, 1H).

30

## Ejemplo 4-129

MS ESI m/e: 574 (M+H), 572 (M-H).

35  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,59-0,69 (m, 2H), 0,89-0,99 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,52-2,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 5,25 (s a, 2H), 6,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 11,06 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-130

MS ESI m/e: 640 (M+H), 638 (M-H).

40  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,60-0,71 (m, 2H), 0,89-1,00 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 2,55-2,68 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 6,87-6,96 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 1,9, 10,2 Hz, 1H), 10,66 (s a, 1H), 11,07 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-131

MS ESI m/e: 472 (M+H), 470 (M-H).

45  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,59-0,70 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 2,56-2,67 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 6,42-6,62 (m, 3H), 6,99-7,14 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 1H), 7,46-7,57 (m, 1H), 11,08 (s, 1H).

## Ejemplo 4-132

MS ESI m/e: 716 (M+H), 714 (M-H).

50  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0,62-0,74 (m, 2H), 0,91-1,04 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,48 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,38-7,57 (m, 3H), 7,79 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 11,0 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-133

MS ESI m/e: 694 (M+H), 692 (M-H).

55  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  0,62-0,71 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 5H), 7,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 11,0 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-134

MS ESI m/e: 620 (M+H), 618 (M-H).

60  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,49-3,60 (m, 2H), 3,89-4,01 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 6,95 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,78-7,82 (m, 1H), 10,1 (s a, 1H), 11,3 (s a, 1H).

## Ejemplo 4-135

MS ESI m/e: 634 (M+H), 632 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,27 (s, 3H), 2,65-2,79 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,82-3,94 (m, 2H), 4,46 (s a, 1H), 6,95 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 10,1 (s a, 1H), 11,3 (s a, 1H).

5 Ejemplo 4-136

MS ESI m/e: 650 (M+H), 648 (M-1).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,02 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).

10

Ejemplo 4-137

MS ESI m/e: 650 (M+H), 648 (M-1).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,27 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,70-3,90 (m, 2H), 4,02 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,77 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).

15

Ejemplo 4-138

MS ESI m/e: 723 (M+H), 721 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 0,65-0,72 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,93 (s, 6H), 3,10 (s, 3H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43-7,60 (m, 5H), 7,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 11,0 (s a, 1H).

20

Ejemplo 4-139

MS ESI m/e: 630 (M+H), 628 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,63-0,71 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,82 (s a, 3H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,16 (s a, 3H), 6,94 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 3H), 7,47-7,60 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 11,02 (s, 1H).

25

Ejemplo 4-140

MS ESI m/e: 658 (M+H), 656 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 0,61-0,72 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,75-7,82 (m, 1H), 11,00 (s, 1H).

30

Ejemplo 4-141

MS ESI m/e: 633 (M+H), 631 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,27 (s, 3H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,91 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 6,93 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,48-7,59 (m, 2H), 7,69-7,86 (m, 5H), 10,18 (s, 1H), 11,21 (s, 1H).

35

Ejemplo 4-142

MS ESI m/e: 664 (M+H), 662 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,26 (s, 3H), 1,46-1,57 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,15-3,36 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 1H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 1,9, 10,5 Hz), 10,10 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).

40

45

Ejemplo 4-143

MS ESI m/e: 664 (M+H), 662 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,26 (s, 3H), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,15-3,32 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 1H), 3,97-4,10 (m, 1H), 4,45-4,54 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, J = 8,1 Hz), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 1,9, 10,2 Hz), 10,10 (s, 1H), 11,27 (s, 1H).

50

Ejemplo 4-144

MS ESI m/e: 648 (M+H), 646 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,42 (s, 3H), 1,53-1,82 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,68 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,96-4,04 (m, 2H), 6,70 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,22-7,56 (m, 6H), 7,70 (s, 1H), 11,47 (s, 1H).

55

Ejemplo 4-145

MS ESI m/e: 670 (M+H), 668 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,26 (s, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 3,42 (c, 2H, J = 5,9 Hz), 3,88-3,91 (m, 2H), 4,45 (t, 1H, J = 5,1 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,23-7,29 (m, 2H), 7,42 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H, J = 10,5, 1,7 Hz), 9,92 (s, 1H), 11,26 (s, 1H).

60

Ejemplo 4-146

MS ESI m/e: 634 (M+H), 632 (M-H).

65

## ES 2 397 825 T3

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1,25 (s, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,42 (c, 2H, J = 4,5 Hz), 3,86-3,93 (m, 2H), 4,46 (t, 1H, J = 3,8 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 6,4 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 1,7, 6,4 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 1,4, 7,8 Hz), 11,27 (s, 1H), 11,84 (s, 1H).

### 5 Ejemplo 4-147

MS ESI m/e: 577 (M+H), 575 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,19 (s, 3H), 1,65-1,76 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,43 (c, 2H, J = 5,9 Hz), 3,86-3,94 (m, 2H), 4,46 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,7 Hz), 7,38-7,51 (m, 5H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,79 (dd, 1H, J = 1,9, 10,2 Hz), 11,25 (s, 1H).

10

### Ejemplo 4-148

MS ESI m/e: 650 (M+H), 648 (M-H).

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,26 (s, 3H), 1,70-1,72 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,42 (c, 2H, J = 5,7 Hz), 3,89-3,91 (m, 2H), 3,99 (d, 2H, J = 5,9 Hz), 4,44 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 5,64 (t, 1H, J = 6,1 Hz), 6,94 (t, 1H, J = 8,6 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 8,3 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,70-7,81 (m, 3H), 9,83 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).

15

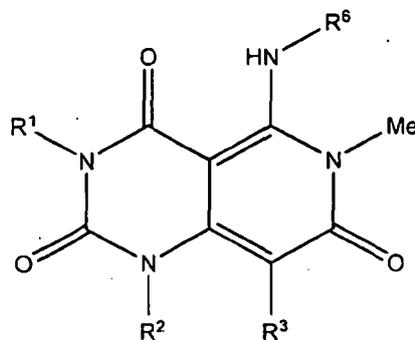
El compuesto de la presente invención muestra una acción inductora de p15 y/o una acción inductora de la proteína p27 y/o una acción inhibidora de MEK superiores.

20 Además, el compuesto de la presente invención muestra una actividad antitumoral y antirreumática superior.

Por lo tanto, el compuesto puede ser un agente farmacéutico eficaz para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad producida por una proliferación celular indeseable, particularmente, un tumor o reumatismo.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de un compuesto de fórmula [I-3-2]



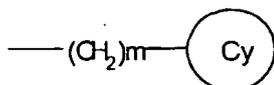
[I-3-2]

5 en la que

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es

10 a grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
un grupo alquenilo  $C_{2-6}$ ,

donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  y el grupo alquenilo  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A o



15 donde m es 0 o un número entero de 1 a 4,  
el anillo Cy es un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,  
donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene,  
20 además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, a átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B,

$R^3$  es

25 un átomo de hidrógeno,  
un grupo hidroxilo,  
un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
un grupo alquenilo  $C_{2-6}$ ,

30 donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  y el grupo alquenilo  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o  
un grupo heterocíclico,

35 donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B;

40 donde el grupo A es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 45 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 5)  $-OR^{A1}$  donde  $R^{A1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 6)  $-SR^{A2}$  donde  $R^{A2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 7)  $-NR^{A3}R^{A4}$  donde  $R^{A3}$  y  $R^{A4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 50 8)  $-COOR^{A5}$  donde  $R^{A5}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

- 9)  $-NR^{A6}COR^{A7}$  donde  $R^{A6}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  $R^{A7}$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,  
 10)  $-NR^{A8}COOR^{A9}$  donde  $R^{A8}$  y  $R^{A9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 5 11) un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y  
 12) un grupo heterocíclico,

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

10 cada uno de los grupos alquilo  $C_{1-4}$  de 4) mencionado anteriormente,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^{A3}$ ,  $R^{A4}$ ,  $R^{A5}$ ,  $R^{A6}$ ,  $R^{A7}$ ,  $R^{A8}$  y  $R^{A9}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

15 cada uno de los grupos de anillo de carbono  $C_{3-12}$  de 11) mencionados anteriormente y  $R^{A7}$ , y los grupos heterocíclicos de 12) y  $R^{A7}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C,

el grupo B es un grupo que consiste en

- 20 1) un átomo de halógeno,  
 2) un grupo nitro,  
 3) un grupo ciano,  
 4) un grupo alquilo  $C_{1-8}$ ,  
 5) un grupo alqueno  $C_{2-4}$ ,  
 25 6) un grupo alqueno  $C_{2-4}$ ,  
 7)  $-OR^{B1}$  donde  $R^{B1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 8)  $-SR^{B2}$  donde  $R^{B2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 9)  $-NR^{B3}R^{B4}$  donde  $R^{B3}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico, y  $R^{B4}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 30 10)  $-NR^{B5}COR^{B6}$  donde  $R^{B5}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{B6}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,  
 11)  $-NR^{B7}COOR^{B8}$  donde  $R^{B7}$  y  $R^{B8}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 12)  $-NR^{B9}CONR^{B10}R^{B11}$  donde  $R^{B9}$ ,  $R^{B10}$  y  $R^{B11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 35 13)  $-NR^{B12}CONR^{B13}OR^{B14}$  donde  $R^{B12}$ ,  $R^{B13}$  y  $R^{B14}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 14)  $-NR^{B15}SO_2R^{B16}$  donde  $R^{B15}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , y  $R^{B16}$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,  
 40 15)  $-SO_2R^{B17}$  donde  $R^{B17}$  es un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo heterocíclico,  
 16)  $-SO_2NR^{B18}R^{B19}$  donde  $R^{B18}$  y  $R^{B19}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 17)  $-P(=O)(R^{B20})(R^{B21})$  donde  $R^{B20}$  y  $R^{B21}$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 45 18)  $-COOR^{B22}$  donde  $R^{B22}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 19)  $-CONR^{B23}R^{B24}$  donde  $R^{B23}$  y  $R^{B24}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 20)  $-NR^{B25}SO_2NR^{B26}R^{B27}$  donde  $R^{B25}$ ,  $R^{B26}$  y  $R^{B27}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 50 21)  $-NR^{B28}SO_2NR^{B29}CONR^{B30}R^{B31}$  donde  $R^{B28}$ ,  $R^{B29}$ ,  $R^{B30}$  y  $R^{B31}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 22) un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y  
 23) un grupo heterocíclico

55 donde cada uno del "grupo alquilo  $C_{1-8}$ " de 4) mencionado anteriormente, y los grupos alquilo  $C_{1-4}$  para  $R^{B1}$  a  $R^{B31}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,

cada uno de los grupos alqueno  $C_{2-4}$  del grupo 5) y el grupo alqueno  $C_{2-4}$  de 6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,

60 el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y

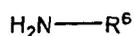
cada uno del grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  de 22) mencionado anteriormente,  $R^{B3}$ ,  $R^{B6}$  y  $R^{B16}$ , y el grupo heterocíclico del 23) mencionado anteriormente,  $R^{B3}$ ,  $R^{B6}$ ,  $R^{B16}$  y  $R^{B17}$ , está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C, y

65 el grupo C es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo ciano,
- 3) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 4) -OR<sup>C1</sup> donde R<sup>C1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 5) -NR<sup>C2</sup>R<sup>C3</sup> donde R<sup>C2</sup> y R<sup>C3</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 6) -COOR<sup>C4</sup> donde R<sup>C4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y
- 7) un grupo oxo,

10 donde el método comprende

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [45]



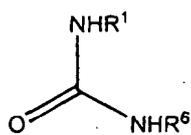
[45]

15 donde R<sup>6</sup> se ha definido anteriormente,  
con un compuesto de fórmula [1]



[1]

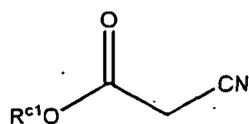
20 donde R<sup>1</sup> se ha definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula [28]



[28]

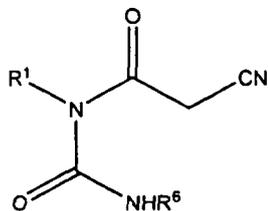
donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

25 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [28] con un compuesto de fórmula [38]



[38]

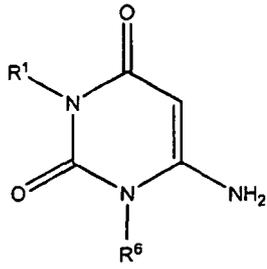
donde R<sup>C1</sup> es un átomo de hidrógeno un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
para formar un compuesto de fórmula [46]



[46]

30 donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

(c) convertir un compuesto de fórmula [46] en un compuesto de fórmula [47]

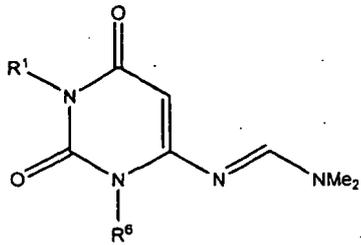


[47]

donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

(d) convertir un compuesto de fórmula [47] en un compuesto de fórmula [48]

5

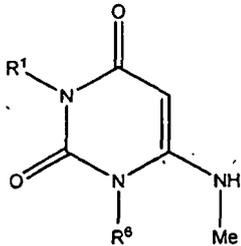


[48]

donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

(e) convertir un compuesto de fórmula [48] en un compuesto de fórmula [49]

10

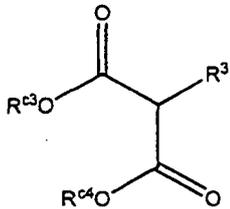


[49]

donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

(f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [49] con un compuesto de fórmula [33]

15



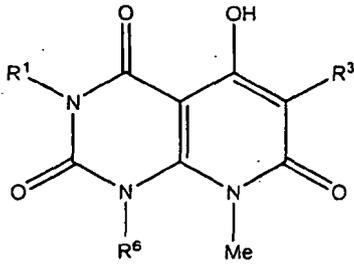
[33]

en la que

R<sup>3</sup> se ha definido anteriormente; y

R<sup>c3</sup> y R<sup>c4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, para formar un compuesto de fórmula [50]

20

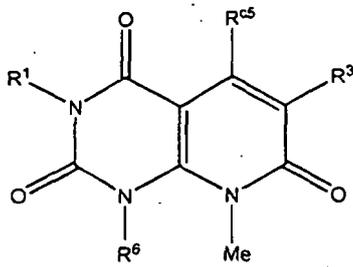


[50]

donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

(g) convertir un compuesto de fórmula [50] en un compuesto de fórmula [51];

5



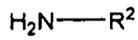
[51]

en la que

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente y R<sup>c5</sup> es un grupo saliente;

10

(h) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [51] con un compuesto de fórmula [36]

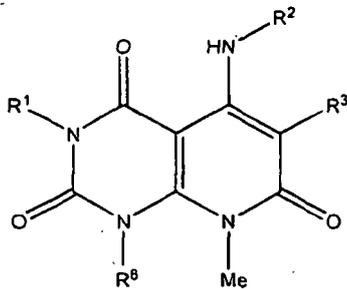


[36]

15

donde R<sup>2</sup> se ha definido anteriormente;

para formar un compuesto de fórmula [52]



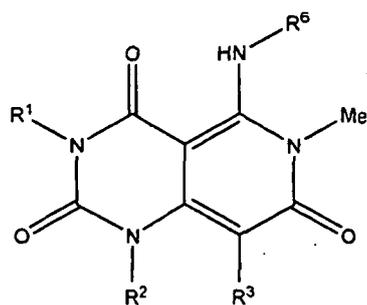
[52]

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

20

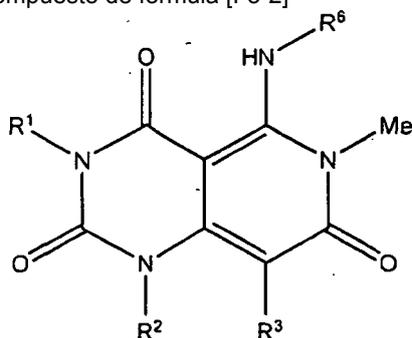
y

(i) convertir un compuesto de fórmula [52] en un compuesto de fórmula [1-3-2]



[I-3-2]

2. Un método de preparación de un compuesto de fórmula [I-3-2]



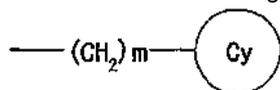
[I-3-2]

5 en la que

$R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es

- 10 un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
un grupo alquenilo  $C_{2-6}$ ,

donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  y el grupo alquenilo  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A, o



- 15 donde m es 0 o un número entero de 1 a 4,  
el anillo Cy es un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,  
donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguientes grupo B,
- 20

$R^3$  es

- 25 un átomo de hidrógeno,  
un grupo hidroxilo,  
un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
un grupo alquenilo  $C_{2-6}$ ,

30 donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  y el grupo alquenilo  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

- un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o  
un grupo heterocíclico,

35 donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1

a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B;

donde el grupo A es un grupo que consiste en

- 5 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 5) -OR<sup>A1</sup> donde R<sup>A1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 10 6) -SR<sup>A2</sup> donde R<sup>A2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 7) -NR<sup>A3</sup>R<sup>A4</sup> donde R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 8) -COOR<sup>A5</sup> donde R<sup>A5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 9) -NR<sup>A6</sup>COR<sup>A7</sup> donde R<sup>A6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>A7</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un
- 15 grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 10) -NR<sup>A8</sup>COOR<sup>A9</sup> donde R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 11) un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y
- 12) un grupo heterocíclico,

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

25 cada uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> de 4) mencionado anteriormente, R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup>, R<sup>A7</sup>, R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

30 cada uno de los grupos de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> de 11) mencionados anteriormente y R<sup>A7</sup>, y los grupos heterocíclicos de 12) y R<sup>A7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C,

el grupo B es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 35 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>,
- 5) un grupo alqueno C<sub>2-4</sub>,
- 6) un grupo alquino C<sub>2-4</sub>,
- 7) -OR<sup>B1</sup> donde R<sup>B1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 40 8) -SR<sup>B2</sup> donde R<sup>B2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 9) -NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup> donde R<sup>B3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico, y R<sup>B4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 10) -NR<sup>B5</sup>COR<sup>B6</sup> donde R<sup>B5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B6</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 45 11) -NR<sup>B7</sup>COOR<sup>B8</sup> donde R<sup>B7</sup> y R<sup>B8</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 12) -NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11</sup> donde R<sup>B9</sup>, R<sup>B10</sup> y R<sup>B11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 13) -NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14</sup> donde R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 50 14) -NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16</sup> donde R<sup>B15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B16</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 15) -SO<sub>2</sub>-R<sup>B17</sup> donde R<sup>B17</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo heterocíclico,
- 16) -SO<sub>2</sub>NR<sup>B18</sup>R<sup>B19</sup> donde R<sup>B18</sup> y R<sup>B19</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 55 17) -P(=O)(R<sup>B20</sup>)(R<sup>B21</sup>) donde R<sup>B20</sup> y R<sup>B21</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 18) -COOR<sup>B22</sup> donde R<sup>B22</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 19) -CONR<sup>B23</sup>R<sup>B24</sup> donde R<sup>B23</sup> y R<sup>B24</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 60 20) -NR<sup>B25</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B26</sup>R<sup>B27</sup> donde R<sup>B25</sup>, R<sup>B26</sup> y R<sup>B27</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 21) -NR<sup>B28</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B29</sup>CONR<sup>B30</sup>R<sup>B31</sup> donde R<sup>B28</sup>, R<sup>B29</sup>, R<sup>B30</sup> y R<sup>B31</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 22) un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y
- 65 23) un grupo heterocíclico

donde cada uno del "grupo alquilo C<sub>1-8</sub>" de 4) mencionado anteriormente, y los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> para R<sup>B1</sup> a R<sup>B31</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,

cada uno del grupo alqueno C<sub>2-4</sub> de 5) y el grupo alquino C<sub>2-4</sub> de 6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,

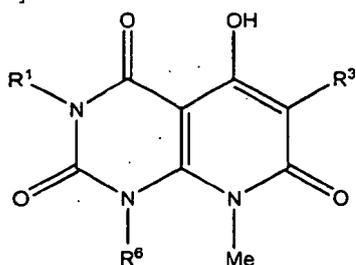
el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y cada uno del grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> de 22) mencionado anteriormente, R<sup>B3</sup>, R<sup>B6</sup> y R<sup>B16</sup>, y el grupo heterocíclico del 23) mencionado anteriormente, R<sup>B3</sup>, R<sup>B6</sup>, R<sup>B16</sup> y R<sup>B17</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C, y

el grupo C es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo ciano,
- 3) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 4) -OR<sup>C1</sup> donde R<sup>C1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 5) -NR<sup>C2</sup>R<sup>C3</sup> donde R<sup>C2</sup> y R<sup>C3</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 6) -COOR<sup>C4</sup> donde R<sup>C4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y
- 7) un grupo oxo,

en el que el método comprende

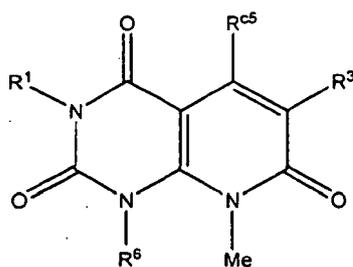
- (a) convertir un compuesto de fórmula [50]



[50]

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

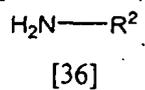
en un compuesto de fórmula [51];



[51]

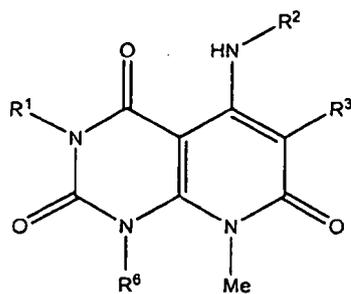
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente y R<sup>c5</sup> es un grupo saliente;

- (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [51] con un compuesto de fórmula [36]



[36]

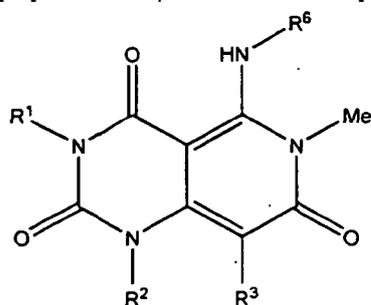
en la que R<sup>2</sup> se ha definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula [52]



[52]

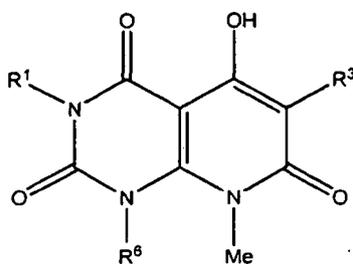
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;  
y

- 5 (c) convertir un compuesto de fórmula [52] en un compuesto de fórmula [I-3-2]



[I-3-2]

3. Un método de preparación de un compuesto de fórmula [50]

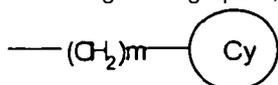


[50]

- 10 en la que  
R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es

un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,  
un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,

- 15 donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A, o



- 20 donde m es 0 o un número entero de 1 a 4,  
el anillo Cy es un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,  
donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene,  
además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo  
de nitrógeno y un átomo de azufre, el grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el grupo heterocíclico están  
opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguientes grupo B,

- 25 R<sup>3</sup> es

un átomo de hidrógeno,  
 un grupo hidroxilo,  
 un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>,

5 donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo alqueno C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o  
 un grupo heterocíclico,

10 donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y el grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B;

15 donde el grupo A es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 20 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 5) -OR<sup>A1</sup> donde R<sup>A1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 6) -SR<sup>A2</sup> donde R<sup>A2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 7) -NR<sup>A3</sup>R<sup>A4</sup> donde R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 25 8) -COOR<sup>A5</sup> donde R<sup>A5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 9) -NR<sup>A6</sup>COR<sup>A7</sup> donde R<sup>A6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>A7</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 10) -NR<sup>A8</sup>COOR<sup>A9</sup> donde R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 30 11) un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y
- 12) un grupo heterocíclico,

35 donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

cada uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> de 4) mencionado anteriormente, R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup>, R<sup>A7</sup>, R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

40 cada uno de los grupos de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> de 11) mencionados anteriormente y R<sup>A7</sup>, y los grupos heterocíclicos de 12) y R<sup>A7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C,

el grupo B es un grupo que consiste en

- 45 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>,
- 50 5) un grupo alqueno C<sub>2-4</sub>,
- 6) un grupo alqueno C<sub>2-4</sub>,
- 7) -OR<sup>B1</sup> donde R<sup>B1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 8) -SR<sup>B2</sup> donde R<sup>B2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 9) -NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup> donde R<sup>B3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico, y R<sup>B4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 55 10) -NR<sup>B5</sup>COR<sup>B6</sup> donde R<sup>B5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B6</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 11) -NR<sup>B7</sup>COOR<sup>B8</sup> donde R<sup>B7</sup> y R<sup>B8</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 60 12) -NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11</sup> donde R<sup>B9</sup>, R<sup>B10</sup> y R<sup>B11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 13) -NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14</sup> donde R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 14) -NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16</sup> donde R<sup>B15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B16</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 65 15) -SO<sub>2</sub>-R<sup>B17</sup> donde R<sup>B17</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo heterocíclico,

- 16)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}18}\text{R}^{\text{B}19}$  donde  $\text{R}^{\text{B}18}$  y  $\text{R}^{\text{B}19}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 17)  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{B}20})(\text{R}^{\text{B}21})$  donde  $\text{R}^{\text{B}20}$  y  $\text{R}^{\text{B}21}$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 18)  $-\text{COOR}^{\text{B}22}$  donde  $\text{R}^{\text{B}22}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 5 19)  $-\text{CONR}^{\text{B}23}\text{R}^{\text{B}24}$  donde  $\text{R}^{\text{B}23}$  y  $\text{R}^{\text{B}24}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 20)  $-\text{NR}^{\text{B}25}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}26}\text{R}^{\text{B}27}$  donde  $\text{R}^{\text{B}25}$ ,  $\text{R}^{\text{B}26}$  y  $\text{R}^{\text{B}27}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 21)  $-\text{NR}^{\text{B}28}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}29}\text{CONR}^{\text{B}30}\text{R}^{\text{B}31}$  donde  $\text{R}^{\text{B}28}$ ,  $\text{R}^{\text{B}29}$ ,  $\text{R}^{\text{B}30}$  y  $\text{R}^{\text{B}31}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 10 22) un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  y  
 23) un grupo heterocíclico

15 donde cada uno del "grupo alquilo  $\text{C}_{1-8}$ " de 4) mencionado anteriormente, y los grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$  para  $\text{R}^{\text{B}1}$  a  $\text{R}^{\text{B}31}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,

cada uno del grupo alqueno  $\text{C}_{2-4}$  de 5) y el grupo alquino  $\text{C}_{2-4}$  de 6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,

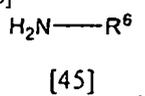
20 el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y cada uno del grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  de 22) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{B}3}$ ,  $\text{R}^{\text{B}6}$  y  $\text{R}^{\text{B}16}$ , y el grupo heterocíclico de 23) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{B}3}$ ,  $\text{R}^{\text{B}6}$ ,  $\text{R}^{\text{B}16}$  y  $\text{R}^{\text{B}17}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C, y

25 el grupo C es un grupo que consiste en

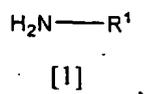
- 1) un átomo de halógeno,  
 2) un grupo ciano,  
 3) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 30 4)  $-\text{OR}^{\text{C}1}$  donde  $\text{R}^{\text{C}1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 5)  $-\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{C}3}$  donde  $\text{R}^{\text{C}2}$  y  $\text{R}^{\text{C}3}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  
 6)  $-\text{COOR}^{\text{C}4}$  donde  $\text{R}^{\text{C}4}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  
 35 7) un grupo oxo,

donde el método comprende

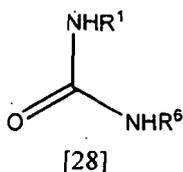
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [45]



40 donde  $\text{R}^6$  se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula [1]

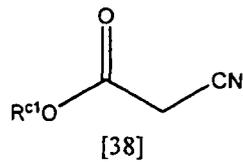


45 donde  $\text{R}^1$  se ha definido anteriormente, para formar un compuesto de fórmula [28]

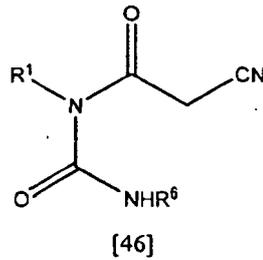


50 donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^6$  se han definido anteriormente;

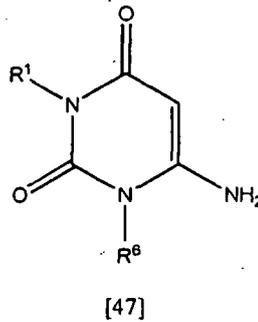
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [28] con un compuesto de fórmula [38]



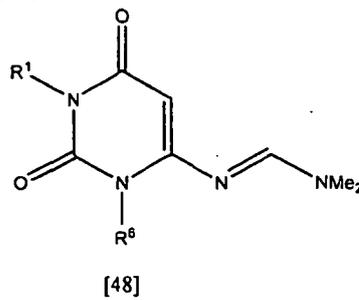
donde R<sup>c1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, para formar un compuesto de fórmula [46]



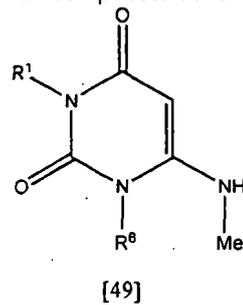
- 5 donde R y R se han definido anteriormente;  
(c) convertir un compuesto de fórmula [46] en un compuesto de fórmula [47]



- 10 donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;  
(d) convertir un compuesto de fórmula [47] en un compuesto de fórmula [48]

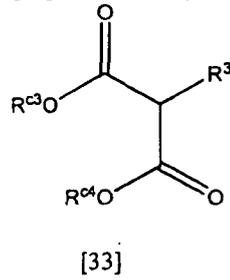


donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;  
(e) convertir un compuesto de fórmula [48] en un compuesto de fórmula [49]



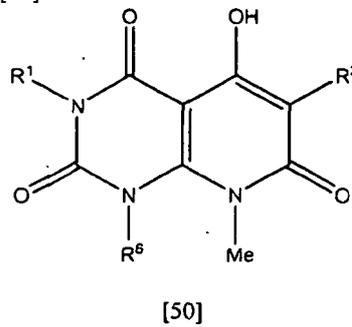
- 15 donde R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> se han definido anteriormente;

(f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula [49] con un compuesto de fórmula [33]

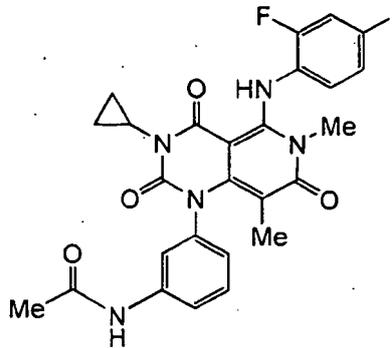


5 en la que  
 $R^3$  se ha definido anteriormente; y  
 $R^{c3}$  y  $R^{c4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ,

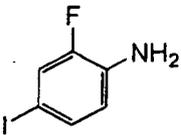
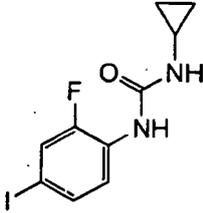
para formar un compuesto de fórmula [50]

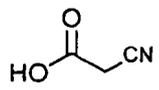
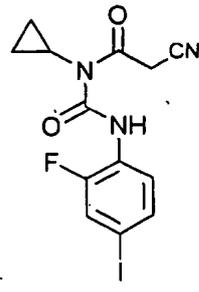


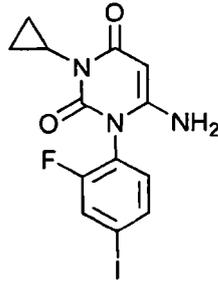
4. Un método de preparación de un compuesto, sal o solvato de la fórmula:



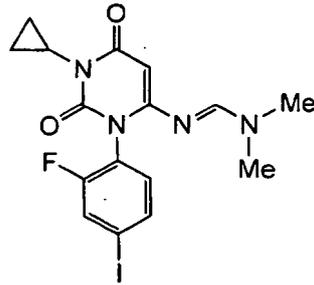
10 que comprende

(a) hacer reaccionar  con ciclopropilamina para formar  ;

15 (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con  para formar 

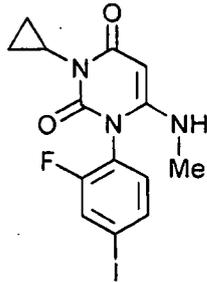


(c) convertir el producto de la etapa (b) en

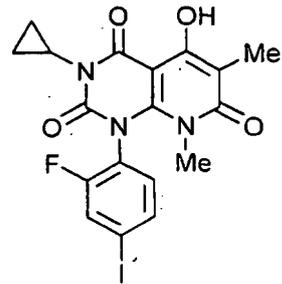


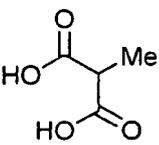
(d) convertir el producto de la etapa (c) en

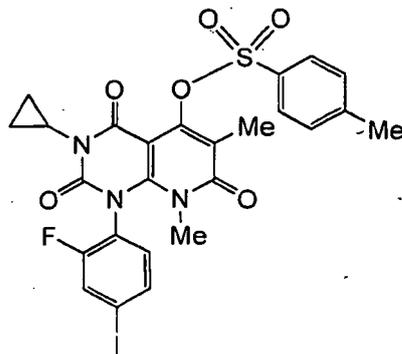
5



(e) convertir el producto de la etapa (d) en

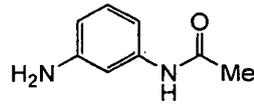


(f) hacer reaccionar el producto de la etapa (e) con  para formar

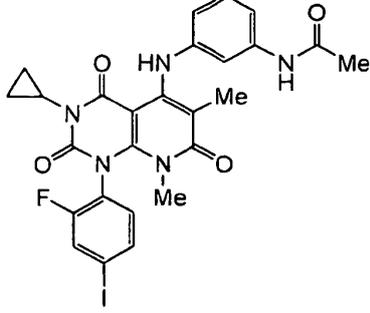


10 (g) convertir el producto de la etapa (f) en

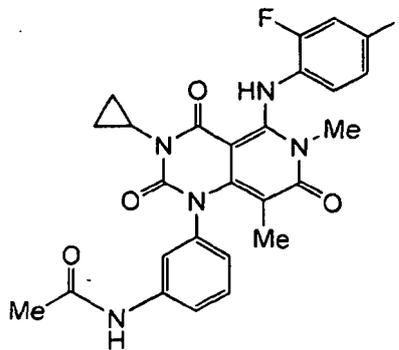
(h) hacer reaccionar el producto de la etapa (g) con



para formar



;



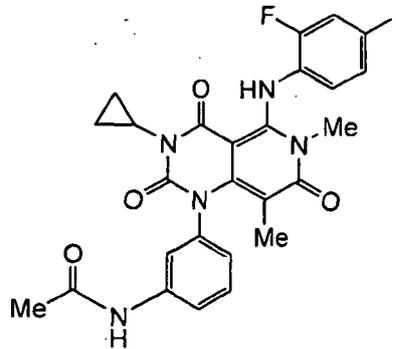
(i) convertir el producto de la etapa (h) en

; y

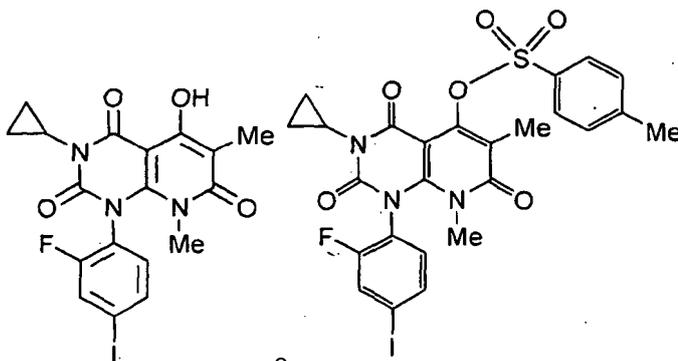
5

(j) opcionalmente, convertir el producto de la etapa (i) en una sal o solvato.

5. Un método de preparación de un compuesto, sal o solvato de la fórmula:



10 que comprende

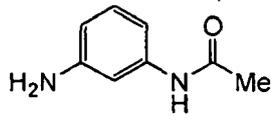


(a) convertir

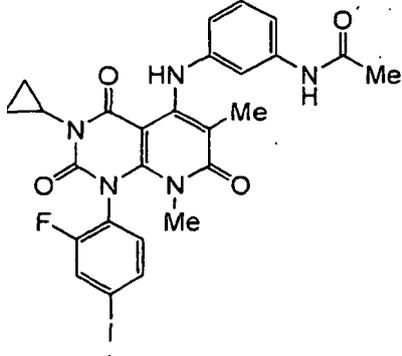
o

;

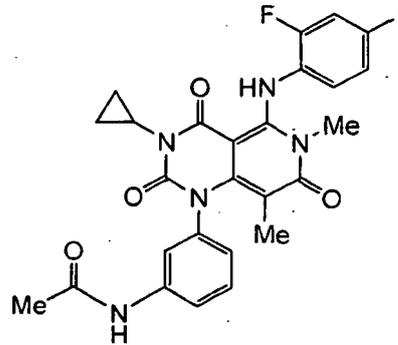
(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con



para formar



;



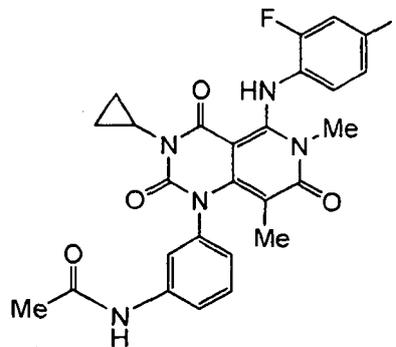
y

(c) convertir el producto de la etapa (b) en

(d) opcionalmente, convertir el producto de la etapa (c) en una sal o solvato.

5

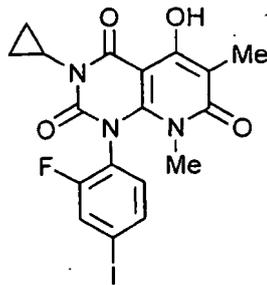
6. El método de la reivindicación 4 o 5, que comprenden convertir



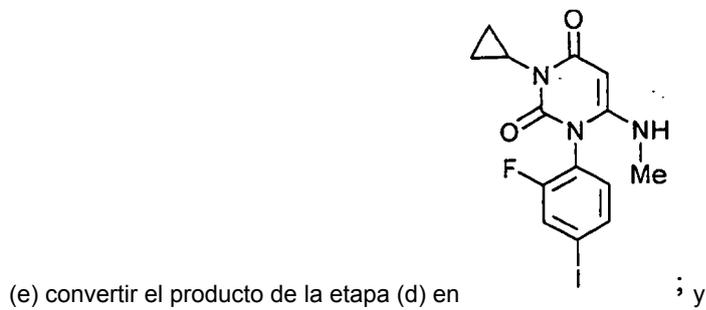
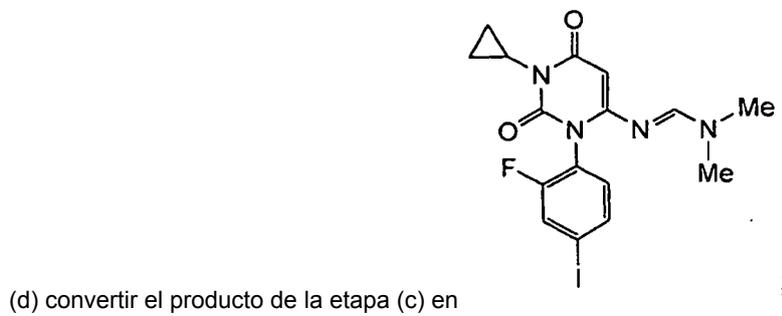
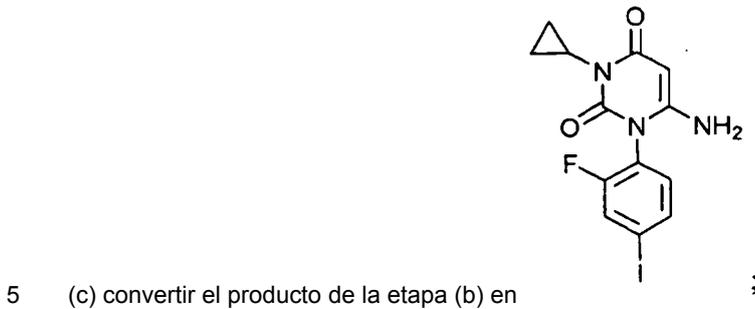
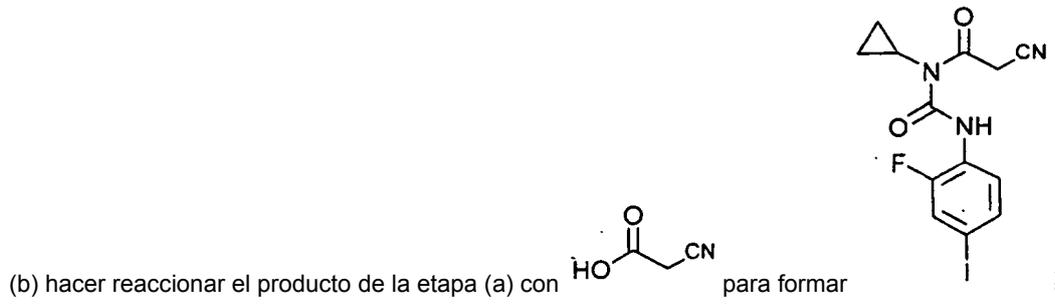
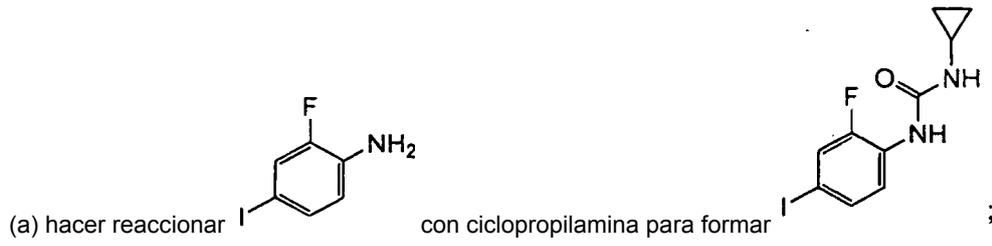
en un solvato.

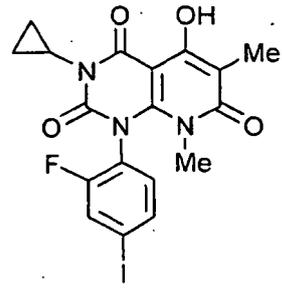
10

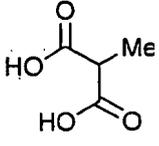
7. Un método de preparación de un compuesto de la fórmula:



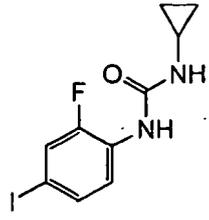
comprende





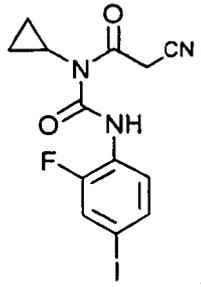
(f) hacer reaccionar el producto de la etapa (e) con  para formar

8. Un compuesto de la fórmula:



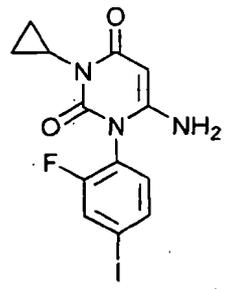
5 o una sal o solvato del mismo.

9. Un compuesto de la fórmula:



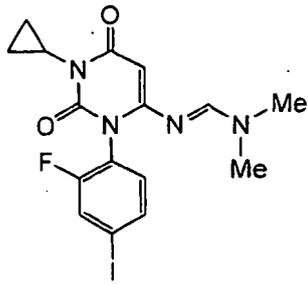
10 o una sal o solvato del mismo.

10. Un compuesto de la fórmula:



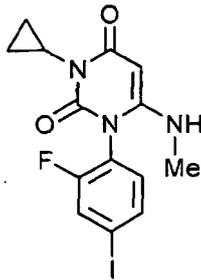
15 o una sal o solvato del mismo.

11. Un compuesto de la fórmula:



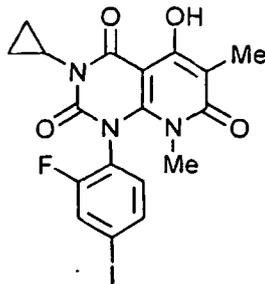
o una sal o solvato del mismo.

12. Un compuesto de la fórmula:



5 o una sal o solvato del mismo.

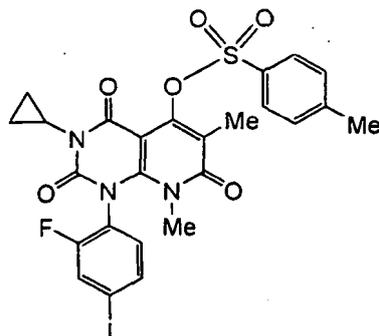
13. Un compuesto de la fórmula:



o una sal o solvato del mismo.

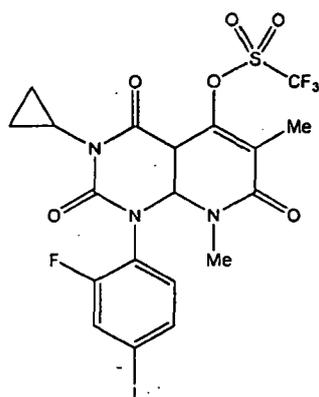
10

14. Un compuesto de la fórmula:



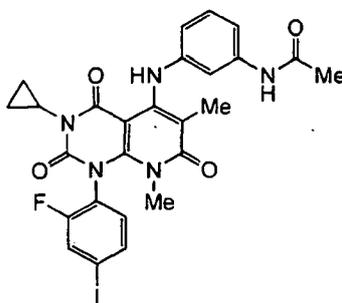
o una sal o solvato del mismo.

15. Un compuesto de la fórmula:



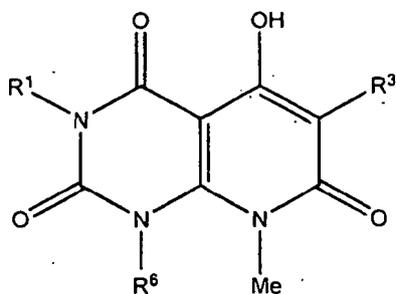
o una sal o solvato del mismo.

16. Un compuesto de la fórmula:



5 o una sal o solvato del mismo.

17. Un compuesto de la fórmula [50] o una sal o solvato del mismo:



[50]

en la que

10

$R^3$  es un grupo metilo, y  $R^1$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,

15

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B, en el que el grupo B es un grupo que consiste en

20

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo  $C_{1-8}$ ,
- 5) un grupo alqueno  $C_{2-4}$ ,
- 6) un grupo alquino  $C_{2-4}$ ,

25

- 7)  $-OR^{B1}$  donde  $R^{B1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 8)  $-SR^{B2}$  donde  $R^{B2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

- 9)  $-\text{NR}^{\text{B}3}\text{R}^{\text{B}4}$  donde  $\text{R}^{\text{B}3}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo heterocíclico, y  $\text{R}^{\text{B}4}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 10)  $-\text{NR}^{\text{B}5}\text{COR}^{\text{B}6}$  donde  $\text{R}^{\text{B}5}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y  $\text{R}^{\text{B}6}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,
- 5 II)  $-\text{NR}^{\text{B}7}\text{COOR}^{\text{B}8}$  donde  $\text{R}^{\text{B}7}$  y  $\text{R}^{\text{B}8}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 12)  $-\text{NR}^{\text{B}9}\text{CONR}^{\text{B}10}\text{R}^{\text{B}11}$  donde  $\text{R}^{\text{B}9}$ ,  $\text{R}^{\text{B}10}$  y  $\text{R}^{\text{B}11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 10 13)  $-\text{NR}^{\text{B}12}\text{CONR}^{\text{B}13}\text{OR}^{\text{B}14}$  donde  $\text{R}^{\text{B}12}$ ,  $\text{R}^{\text{B}13}$  y  $\text{R}^{\text{B}14}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 14)  $-\text{NR}^{\text{B}15}\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}16}$  donde  $\text{R}^{\text{B}15}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , y  $\text{R}^{\text{B}16}$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,
- 15)  $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{B}17}$  donde  $\text{R}^{\text{B}17}$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  o un grupo heterocíclico,
- 16)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}18}\text{R}^{\text{B}19}$  donde  $\text{R}^{\text{B}18}$  y  $\text{R}^{\text{B}19}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 17)  $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{B}20})(\text{R}^{\text{B}21})$  donde  $\text{R}^{\text{B}20}$  y  $\text{R}^{\text{B}21}$  son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 18)  $-\text{COOR}^{\text{B}22}$  donde  $\text{R}^{\text{B}22}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 19)  $-\text{CONR}^{\text{B}23}\text{R}^{\text{B}24}$  donde  $\text{R}^{\text{B}23}$  y  $\text{R}^{\text{B}24}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 20)  $-\text{NR}^{\text{B}25}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}26}\text{R}^{\text{B}27}$  donde  $\text{R}^{\text{B}25}$ ,  $\text{R}^{\text{B}26}$  y  $\text{R}^{\text{B}27}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 21)  $-\text{NR}^{\text{B}28}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}29}\text{CONR}^{\text{B}30}\text{R}^{\text{B}31}$  donde  $\text{R}^{\text{B}28}$ ,  $\text{R}^{\text{B}29}$ ,  $\text{R}^{\text{B}30}$  y  $\text{R}^{\text{B}31}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 22) un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  y
- 25 23) un grupo heterocíclico

donde cada uno del "grupo alquilo  $\text{C}_{1-8}$ " de 4) mencionado anteriormente, y los grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$  para  $\text{R}^{\text{B}1}$  a  $\text{R}^{\text{B}31}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

30 cada uno del grupo alqueno  $\text{C}_{2-4}$  de 5) y el grupo alquino  $\text{C}_{2-4}$  de 6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y

35 cada uno del grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  de 22) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{B}3}$ ,  $\text{R}^{\text{B}6}$  y  $\text{R}^{\text{B}16}$ , y el grupo heterocíclico del 23) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{B}3}$ ,  $\text{R}^{\text{B}6}$ ,  $\text{R}^{\text{B}16}$  y  $\text{R}^{\text{B}17}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C,

el grupo A es un grupo que consiste en

- 40 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 5)  $-\text{OR}^{\text{A}1}$  donde  $\text{R}^{\text{A}1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 45 6)  $-\text{SR}^{\text{A}2}$  donde  $\text{R}^{\text{A}2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 7)  $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}$  donde  $\text{R}^{\text{A}3}$  y  $\text{R}^{\text{A}4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 8)  $-\text{COOR}^{\text{A}5}$  donde  $\text{R}^{\text{A}5}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 9)  $-\text{NR}^{\text{A}6}\text{COR}^{\text{A}7}$  donde  $\text{R}^{\text{A}6}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}7}$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,
- 50 10)  $-\text{NR}^{\text{A}8}\text{COOR}^{\text{A}9}$  donde  $\text{R}^{\text{A}8}$  y  $\text{R}^{\text{A}9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 11) un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  y
- 55 12) un grupo heterocíclico,

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

60 cada uno de los grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$  de 4) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{A}1}$ ,  $\text{R}^{\text{A}2}$ ,  $\text{R}^{\text{A}3}$ ,  $\text{R}^{\text{A}4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}5}$ ,  $\text{R}^{\text{A}6}$ ,  $\text{R}^{\text{A}7}$ ,  $\text{R}^{\text{A}8}$  y  $\text{R}^{\text{A}9}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

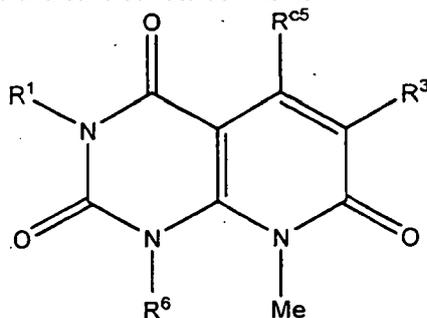
cada uno de los grupos de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  de 11) mencionados anteriormente y  $\text{R}^{\text{A}7}$ , y los grupos heterocíclicos de 12) y  $\text{R}^{\text{A}7}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C, y

65

el grupo C es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo ciano,
- 3) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 4) -OR<sup>C1</sup> donde R<sup>C1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 5) -NR<sup>C2</sup>R<sup>C3</sup> donde R<sup>C2</sup> y R<sup>C3</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 6) -COOR<sup>C4</sup> donde R<sup>C4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y
- 7) un grupo oxo.

10 18. Un compuesto de la fórmula [51] o una sal o solvato del mismo:



[51]

en la que

- R<sup>3</sup> es un grupo metilo,  
 15 R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, el grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B, y

R<sup>C5</sup> es un grupo saliente;  
 en el que el grupo B es un grupo que consiste en

- 25 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>,
- 5) un grupo alquenoilo C<sub>2-4</sub>,
- 30 6) un grupo alquinilo C<sub>2-4</sub>,
- 7) -OR<sup>B1</sup> donde R<sup>B1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 8) -SR<sup>B2</sup> donde R<sup>B2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 9) -NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup> donde R<sup>B3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico, y R<sup>B4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 35 10) -NR<sup>B5</sup>COR<sup>B6</sup> donde R<sup>B5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B6</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 11) -NR<sup>B7</sup>COOR<sup>B8</sup> donde R<sup>B7</sup> y R<sup>B8</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 12) -NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11</sup> donde R<sup>B9</sup>, R<sup>B10</sup> y R<sup>B11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 40 13) -NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14</sup> donde R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 14) -NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16</sup> donde R<sup>B15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B16</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 45 15) -SO<sub>2</sub>-R<sup>B17</sup> donde R<sup>B17</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo heterocíclico,
- 16) -SO<sub>2</sub>NR<sup>B18</sup>R<sup>B19</sup> donde R<sup>B18</sup> y R<sup>B19</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 17) -P(=O)(R<sup>B20</sup>)(R<sup>B21</sup>) donde R<sup>B20</sup> y R<sup>B21</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 18) -COOR<sup>B22</sup> donde R<sup>B22</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 50 19) -CONR<sup>B23</sup>R<sup>B24</sup> donde R<sup>B23</sup> y R<sup>B24</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

- 20)  $-\text{NR}^{\text{B}25}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}26}\text{R}^{\text{B}27}$  donde  $\text{R}^{\text{B}25}$ ,  $\text{R}^{\text{B}26}$  y  $\text{R}^{\text{B}27}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 21)  $-\text{NR}^{\text{B}28}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{B}29}\text{CONR}^{\text{B}30}\text{R}^{\text{B}31}$  donde  $\text{R}^{\text{B}28}$ ,  $\text{R}^{\text{B}29}$ ,  $\text{R}^{\text{B}30}$  y  $\text{R}^{\text{B}31}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 5 22) un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  y
- 23) un grupo heterocíclico

donde cada uno del "grupo alquilo  $\text{C}_{1-8}$ " de 4) mencionado anteriormente, y los grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$  para  $\text{R}^{\text{B}1}$  a  $\text{R}^{\text{B}31}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

cada uno del grupo alqueno  $\text{C}_{2-4}$  alqueno de 5) y el grupo alquino  $\text{C}_{2-4}$  de 6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y cada uno del grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  de 22) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{B}3}$ ,  $\text{R}^{\text{B}6}$  y  $\text{R}^{\text{B}16}$ , y el grupo heterocíclico del 23) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{B}3}$ ,  $\text{R}^{\text{B}6}$ ,  $\text{R}^{\text{B}16}$  y  $\text{R}^{\text{B}17}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C,

el grupo A es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 5)  $-\text{OR}^{\text{A}1}$  donde  $\text{R}^{\text{A}1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 6)  $-\text{SR}^{\text{A}2}$  donde  $\text{R}^{\text{A}2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 7)  $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{A}4}$  donde  $\text{R}^{\text{A}3}$  y  $\text{R}^{\text{A}4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 8)  $-\text{COOR}^{\text{A}5}$  donde  $\text{R}^{\text{A}5}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 9)  $-\text{NR}^{\text{A}6}\text{COR}^{\text{A}7}$  donde  $\text{R}^{\text{A}6}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}7}$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ , un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  o un grupo heterocíclico,
- 10)  $-\text{NR}^{\text{A}8}\text{COOR}^{\text{A}9}$  donde  $\text{R}^{\text{A}8}$  y  $\text{R}^{\text{A}9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 11) un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  y
- 12) un grupo heterocíclico,

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

cada uno de los grupos alquilo  $\text{C}_{1-4}$  de 4) mencionado anteriormente,  $\text{R}^{\text{A}1}$ ,  $\text{R}^{\text{A}2}$ ,  $\text{R}^{\text{A}3}$ ,  $\text{R}^{\text{A}4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}5}$ ,  $\text{R}^{\text{A}6}$ ,  $\text{R}^{\text{A}7}$ ,  $\text{R}^{\text{A}8}$  y  $\text{R}^{\text{A}9}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

cada uno de los grupos de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  de 11) mencionados anteriormente y  $\text{R}^{\text{A}7}$ , y los grupos heterocíclicos de 12) y  $\text{R}^{\text{A}7}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C, y

el grupo C es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo ciano,
- 3) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 4)  $-\text{OR}^{\text{C}1}$  en el que  $\text{R}^{\text{C}1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 5)  $-\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{C}3}$  en el que  $\text{R}^{\text{C}2}$  y  $\text{R}^{\text{C}3}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,
- 6)  $-\text{COOR}^{\text{C}4}$  en el que  $\text{R}^{\text{C}4}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y
- 7) un grupo oxo.

19. El compuesto de la reivindicación 17 o 18, en el que  $\text{R}^1$  es un grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$ , donde el grupo de anillo de carbono  $\text{C}_{3-12}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B.

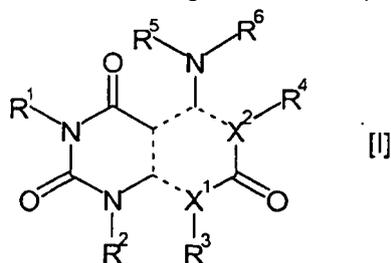
20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que  $\text{R}^1$  es ciclopropilo.

21. El compuesto de la reivindicación 17 o 18, en el que  $\text{R}^6$  es un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B.

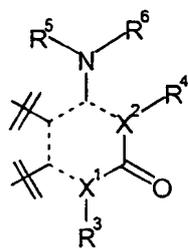
22. El compuesto de la reivindicación 21, en el que  $\text{R}^6$  es un grupo fenilo que está di-sustituido en la posición 2,4.

23. El compuesto de la reivindicación 18, en el que R<sup>C5</sup> es un grupo saliente seleccionado entre el grupo que consiste en un halógeno, p-toluenosulfonilo, metanosulfonilo y trifluorometanosulfonilo.

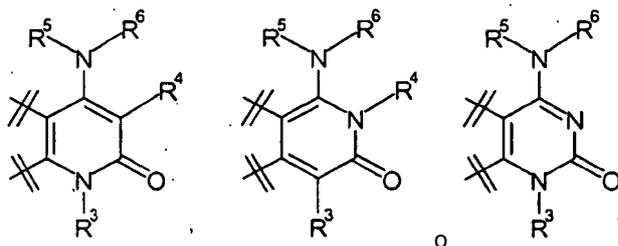
5 24. El uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente farmacéutico para tratar un tumor:



en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, un resto



es

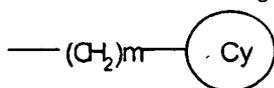


10

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,

15

donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A, o



en el que m es 0 o un número entero de 1 a 4,

20

el anillo Cy es un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico, donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, el grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B,

25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,

30

donde el grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y el grupo alquenilo C<sub>2-6</sub> están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A,

35

un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,

donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y el grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo B, o

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están opcionalmente engarzados para formar un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están opcionalmente engarzados para formar un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>,  
donde el grupo A es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 10 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 4) un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 5) -OR<sup>A1</sup> donde R<sup>A1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 6) -SR<sup>A2</sup> donde R<sup>A2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 15 7) -NR<sup>A3</sup>R<sup>A4</sup> donde R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 8) -COOR<sup>A5</sup> donde R<sup>A5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 9) -NR<sup>A6</sup>COR<sup>A7</sup> donde R<sup>A6</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, R<sup>A7</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 20 10) -NR<sup>A8</sup>COOR<sup>A9</sup> donde R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 11) un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> y
- 12) un grupo heterocíclico,

25 donde el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre,

30 cada uno de los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> de 4) mencionado anteriormente, R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup>, R<sup>A4</sup>, R<sup>A5</sup>, R<sup>A6</sup>, R<sup>A7</sup>, R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

cada uno de los grupos de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> de 11) mencionados anteriormente y R<sup>A7</sup>, y los grupos heterocíclicos de 12) y R<sup>A7</sup> está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre seleccionados entre el siguiente grupo C,

35 el grupo B es un grupo que consiste en

- 1) un átomo de halógeno,
- 2) un grupo nitro,
- 3) un grupo ciano,
- 40 4) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>,
- 5) un grupo alqueno C<sub>2-4</sub>,
- 6) un grupo alquino C<sub>2-4</sub>,
- 7) -OR<sup>B1</sup> donde R<sup>B1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 8) -SR<sup>B2</sup> donde R<sup>B2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 45 9) -NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup> donde R<sup>B3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico y R<sup>B4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 10) -NR<sup>B5</sup>COR<sup>B6</sup> donde R<sup>B5</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> y R<sup>B6</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 50 11) -NR<sup>B7</sup>COOR<sup>B8</sup> donde R<sup>B7</sup> y R<sup>B8</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 12) -NR<sup>B9</sup>CONR<sup>B10</sup>R<sup>B11</sup> donde R<sup>B9</sup>, R<sup>B10</sup> y R<sup>B11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 13) -NR<sup>B12</sup>CONR<sup>B13</sup>OR<sup>B14</sup> donde R<sup>B12</sup>, R<sup>B13</sup> y R<sup>B14</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 55 14) -NR<sup>B15</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B16</sup> donde R<sup>B15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, y R<sup>B16</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, un grupo de anillo de carbono C<sub>3-12</sub> o un grupo heterocíclico,
- 15) -SO<sub>2</sub>-R<sup>B17</sup> donde R<sup>B17</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo heterocíclico,
- 16) -SO<sub>2</sub>NR<sup>B18</sup>R<sup>B19</sup> donde R<sup>B18</sup> y R<sup>B19</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 60 17) -P(=O)(R<sup>B20</sup>)(R<sup>B21</sup>) donde R<sup>B20</sup> y R<sup>B21</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 18) -COOR<sup>B22</sup> donde R<sup>B22</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 19) -CONR<sup>B23</sup>R<sup>B24</sup> donde R<sup>B23</sup> y R<sup>B24</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,
- 20) -NR<sup>B25</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>B26</sup>R<sup>B27</sup> donde R<sup>B25</sup>, R<sup>B26</sup> y R<sup>B27</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

65

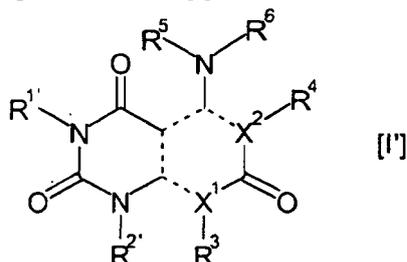
- 21)  $-NR^{B28}SO_2NR^{B29}CONR^{B30}R^{B31}$  donde  $R^{B28}$ ,  $R^{B29}$ ,  $R^{B30}$  y  $R^{B31}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 22) un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y  
 23) un grupo heterocíclico

5 donde cada uno del "grupo alquilo  $C_{1-8}$ " de 4) mencionado anteriormente y los grupos alquilo  $C_{1-4}$  para  $R^{B1}$  a  $R^{B31}$  está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,  
 10 cada uno del grupo alqueno  $C_{2-4}$  de 5) y el grupo alquino  $C_{2-4}$  de 6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo A mencionado anteriormente,  
 el grupo heterocíclico es un grupo de anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y  
 15 cada uno del grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  de 22) mencionado anteriormente,  $R^{B3}$ ,  $R^{B6}$  y  $R^{B16}$ , y el grupo heterocíclico de 23) mencionado anteriormente,  $R^{B3}$ ,  $R^{B6}$ ,  $R^{B16}$  y  $R^{B17}$ , está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el siguiente grupo C, y

el grupo C es un grupo que consiste en

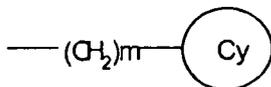
- 1) un átomo de halógeno,  
 2) un grupo ciano,  
 3) un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 4)  $-OR^{C1}$  donde  $R^{C1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 5)  $-NR^{C2}R^{C3}$  donde  $R^{C2}$  y  $R^{C3}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,  
 25 6)  $-COOR^{C4}$  donde  $R^{C4}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y  
 7) un grupo oxo.

25. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I'] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



30 en la que  
 $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^6$  son iguales o diferentes y cada uno es  
 un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 un grupo alqueno  $C_{2-6}$ ,

35 donde el grupo alquilo  $C_{1-6}$  y el grupo alqueno  $C_{2-6}$  están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A de la reivindicación 1, o

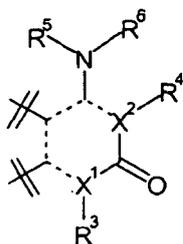


m es un número entero de 0 o 1 a 4,

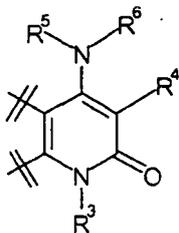
el anillo Cy es un grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  o un grupo heterocíclico

40 donde el grupo heterocíclico es un anillo saturado o insaturado que tiene, además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre, y el grupo de anillo de carbono  $C_{3-12}$  y el grupo heterocíclico están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo B de la reivindicación 1,

45 con la condición de que, cuando el resto



sea



entonces  $R^{21}$  no sea un grupo metilo, y  
cuando  $R^{21}$  sea un grupo fenilo, entonces  $R^{11}$  no sea un grupo fenilo,  
5 y otros símbolos son como se han definido en la reivindicación 1.

26. El uso de un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente antitumoral.
- 10 27. El uso de un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente farmacéutico capaz de inhibir MEK.
28. El uso de un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente farmacéutico capaz de inducir la proteína p15.
- 15 29. El uso de un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente farmacéutico para tratar una enfermedad causada por una proliferación celular indeseada.
- 20 30. El uso de un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente farmacéutico capaz de inhibir la proliferación celular indeseada.
- 25 31. El uso de un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo para la producción de un agente farmacéutico capaz de regular el ciclo celular.
32. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 33. El uso de **(a)** un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, que se usa en combinación con **(b)** al menos un compuesto antitumoral distinto, para la producción de un agente antitumoral.
- 35 34. El uso de **(a)** un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo y **(b)** al menos un compuesto antitumoral distinto, en combinación, para la producción de un agente antitumoral.
- 40 35. Una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, **(a)** un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y **(b)** al menos un compuesto antitumoral distinto, y un vehículo farmacéutico aceptable, en combinación.
- 45 36. Un kit para el tratamiento de un tumor que comprende **(a)** una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, un compuesto de la fórmula [I] de la reivindicación 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y **(b)** una composición farmacéutica que comprende, como un ingrediente activo, al menos un agente antitumoral distinto, en combinación.