

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 917**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01) A61P 19/00	(2006.01)
A61K 31/519	(2006.01) A61P 25/20	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 13/08	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01) C07D 495/04	(2006.01)
A61P 15/18	(2006.01)	
A61P 17/02	(2006.01)	
A61P 17/10	(2006.01)	
A61P 17/14	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2006 E 06811925 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1939204**

54 Título: **Derivado heterocíclico condensado, composición medicinal que contiene el mismo, y uso medicinal del mismo**

30 Prioridad:

19.10.2005 JP 2005304395
26.05.2006 JP 2006147019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.03.2013

73 Titular/es:

KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP

72 Inventor/es:

OHNO, KOHSUKE;
MIYAGI, TAKASHI;
OZAWA, TOMONAGA y
FUSHIMI, NOBUHIKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 398 917 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

Derivado heterocíclico condensado, composición medicinal que contiene el mismo, y uso medicinal del mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos condensados.

10 Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados heterocíclicos condensados que tienen activada antagonista contra la hormona liberadora de gonadotropina y pueden usarse para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales tal como, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual o dismenorrea, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o hidratos o solvatos de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

15 **Técnica antecedente**

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, GnRH también se llama hormona liberadora de hormona luteinizante: LHRH, a parte de ahora mencionada como "GnRH") es un péptido que consta de 10 aminoácidos: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂), que se secreta a partir del hipotálamo. La GnRH secretada en la vena porta hipofisiaria promueve la producción y secreción de gonadotropina de las hormonas de la pituitaria anterior, la hormona luteinizante: LH y la hormona foliculoestimuladora: FSH, mediante los receptores que se considera que existen en el lóbulo anterior de la pituitaria, el receptor de GnRH. Estas gonadotropinas afectan a las gónadas, los ovarios y los testículos, para promover el crecimiento folicular, la ovulación y la luteinización y la espermatogénesis y también promueven la producción y secreción de hormonas sexuales tales como estrógeno, progesterona y andrógeno (véase la referencia no de patente 1). Por consiguiente, antagonistas que actúan de forma específica y selectiva sobre los receptores de GnRH deberían controlar las actividades de GnRH y controlar la producción y secreción de gonadotropina y hormonas sexuales, y por lo tanto, se espera que sean útiles como agente para la prevención o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales.

30 En cuanto al agente inhibidor de la función del receptor de GnRH, se han usado superagonistas del receptor de GnRH como agentes para el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales tales como cáncer prostático, cáncer de mama y endometriosis y similares. Los superagonistas del receptor de GnRH se unen a receptores de GnRH y ejercen un efecto inicial estimulador de la secreción de gonadotropina temporal llamado "fenómeno de brote", y después suprimen la función causando el agotamiento de gonadotropina y la regulación negativa del receptor de GnRH para suprimirlo. Por lo tanto, los superagonistas del receptor de GnRH tienen un problema, que la enfermedad llega a exacerbarse transitoriamente por la secreción inicialmente promovida de gonadotropina. Por otro lado, el mecanismo de supresión de los antagonistas del receptor de GnRH (a partir de ahora mencionados como "antagonistas de GnRH") es una inhibición de la unión a los receptores de GnRH, y por lo tanto, se espera que ejerzan efectos inmediatamente supresores sin la secreción de gonadotropina. En estos años, en cuanto a antagonistas de GnRH, se han desarrollado antagonistas peptídicos de GnRH tales como abarelix y cetorelix y se han usado para el tratamiento de cáncer prostático, infertilidad y similares. Sin embargo, como estos antagonistas peptídicos de GnRH tienen mala capacidad de absorción oral, tienen que administrarse por vía subcutánea o intramuscular. Por tanto, se desea el desarrollo de un antagonista no peptídico de GnRH que puede administrarse por vía oral en que la reactividad local en los sitios de inyección pueda reducirse y las dosificaciones puedan ajustarse de forma flexible (véase la referencia no de patente 2).

50 En cuanto a derivados de pirimidina condensados que tienen actividad antagonista no peptídica de GnRH, se conocen compuestos descritos en las referencias de patente 1 y 2. Sin embargo, cualquiera de los compuestos descritos en la referencia de patente 1 tienen un anillo hetero de 5 miembros condensado con un anillo pirimidina y un sustituyente arilo en el anillo hetero de 5 miembros. Además, los compuestos descritos en la referencia de patente 2 son derivados de pirimidina condensados con un anillo aromático de 6 miembros y no siempre tienen capacidad de absorción oral suficientemente elevada. En la referencia de patente 3 que se ha publicado recientemente, se describen derivados de pirimidina condensados con un anillo hetero de 5 miembros que tienen actividad antagonista no peptídica de GnRH. Sin embargo, no existe descripción específica sobre compuestos excepto para compuestos que tienen un grupo sulfonamida o amida, y no existe descripción concreta sobre la cinética sanguínea en administración oral.

60 En cuanto a compuestos que tienen un anillo pirimidina condensado con un anillo hetero de 5 miembros, además, se ilustran diversos compuestos como inhibidores de serín proteasa en la referencia de patente 4, como inhibidores del factor de coagulación sanguínea Xa en la referencia de patente 5, como herbicidas en la referencia de patente 6 y similares. Sin embargo, estas referencias no describen o sugieren que un compuesto que tienen un anillo pirimidina condensado con un anillo hetero de 5 miembros de la presente invención tenga actividad antagonista de GnRH. Referencia no de patente 1: Hyojun Seirigaku (Standard Physiology), Edición 5, Igakusyoin, pág. 882-891. Referencia no de patente 2: Sanka to Fujinka (Obstetrics and Gynecology), 2004, Vol.71, n° 3, pág. 280-285 y 301-307.

Referencia de patente 1: publicación internacional nº W096/24597 folleto.
Referencia de patente 2: publicación internacional nº WO2005/019188 folleto.
Referencia de patente 3: publicación internacional nº WO2006/083005 folleto.
Referencia de patente 4: publicación de patente de Estados Unidos nº 2003/0004167 descripción.
5 Referencia de patente 5: publicación internacional nº WO00/39131 folleto.
Referencia de patente 6: publicación de patente japonesa (Tokuhyo) nº H6-510992 boletín.

Descripción de la invención

10 Objetivos a resolver por la invención

La presente invención pretende proporcionar un compuesto que tenga actividad antagonista de GnRH.

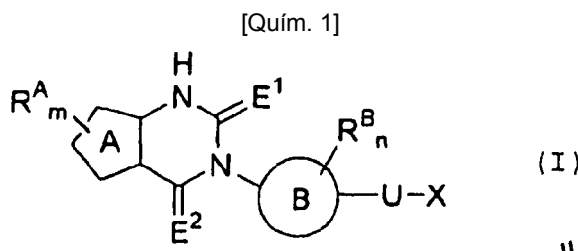
Medios para resolver los problemas

15 Los presentes inventores han estudiado seriamente como resolver los problemas anteriores. Como resultado, recientemente se ha descubierto que un derivado de pirimidina condensado con un anillo hetero de 5 miembros representado por la siguiente fórmula general (I) tiene excelente actividad antagonista de GnRH y ejerce una cinética sanguínea mucho mejor en administración oral en comparación con un derivado de pirimidina condensado con un
20 anillo aromático de 6 miembros, formando de este modo la base de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

[1] un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general (1):

25



en el que el anillo A representa un anillo de tiofeno,
RA representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior que puede
30 tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo alqueno inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo hidroximinometilo, un grupo (alquil inferior)sulfonilo que puede tener cualquier sustituyente
35 seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo (alquil inferior)sulfonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo tetrazolilo, OW¹, SW¹, COW¹, COOW¹, NHCOW¹, NHCONW²W³, NW²W³, CONW²W³ o SO₂NW²W³ en el que W¹ a W³ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), o W² y W³ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier
40 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-1);
m representa un número entero de 0 a 3;
el anillo B representa anillo o heteroanillo monocíclico que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;
RB representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier
45 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2), OW⁴, COW⁴, COOW⁴ o CONW⁵W⁶ en el que W⁴ a W⁶ independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2), o W⁵ y W⁶ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2);
50 n representa un número entero de 0 a 2;
E¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-CN;
E² representa un átomo de oxígeno o NH;
U representa un enlace sencillo o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2);
55 X representa un grupo representado por Y, -CO-Y, -SO₂-Y, -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y, -COO-L-Y, -SO-L-Y, -SO₂-L-Y, -S-Z, -O-Z o -COO-Z en el que L representa un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2);
Y representa un grupo representado por Z o -NW⁷W⁸ en el que W⁷ y W⁸ independientemente representan

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) o Z con la condición de que W^7 y W^8 no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o W^7 y W^8 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2);

Z representa un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2), un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2), un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C);

grupo de sustituyentes (A-1): un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquil inferior)tio, un grupo amino, un grupo (di)(alquil inferior)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo;

grupo de sustituyentes (A-2): un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquil inferior)tio, un grupo amino, un grupo (di)(alquil inferior)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (di) (alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo y un grupo heteroarilo;

grupo de sustituyentes (B-1): un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo (alquil inferior)tio que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi y un grupo acilamino;

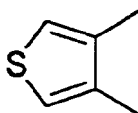
grupo de sustituyentes (B-2): un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo (alquil inferior)tio que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C), un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi y un grupo acilamino;

grupo de sustituyentes (C): un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo (alquil inferior)tio que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi y un grupo acilamino;

alquilo inferior se refiere a alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo inferior se refiere a alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo inferior se refiere a alquinilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y alquilenilo inferior se refiere a alquilenilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior se refiere a alcoxi opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[2] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [1] anterior, en el que el anillo heteroarilo de 5 miembros del anillo A es un anillo tiofeno representado por la fórmula:

[Quím. 3]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[3] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en los puntos [1] o [2] anteriores, en el que R^A representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, $COOW^1$ o $CONW^2W^3$ en el que W^1 a W^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, o W^2 y W^3 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar

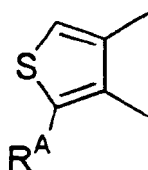
un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-1) que se ha identificado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[4] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [3] anterior, en el que R^A representa un grupo alquilo inferior sustituido por cualquier grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo carbamoilo; un grupo carboxi; o un grupo carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[5] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en los puntos [1] a [4] anteriores, en el que m representa 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[6] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [5] anterior, en el que m representa 1 y el anillo A es un anillo tiofeno en el que R^A se une a la posición del anillo A representado por la siguiente fórmula general:

[Quím. 4]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

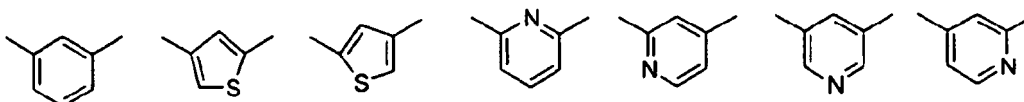
[7] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriores, en el que E^1 representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[8] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [7] anteriores, en el que E^2 representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[9] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [8] anteriores, en el que el anillo B representa un anillo benceno, un anillo tiofeno o un anillo piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[10] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [9] anterior, en el que el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:

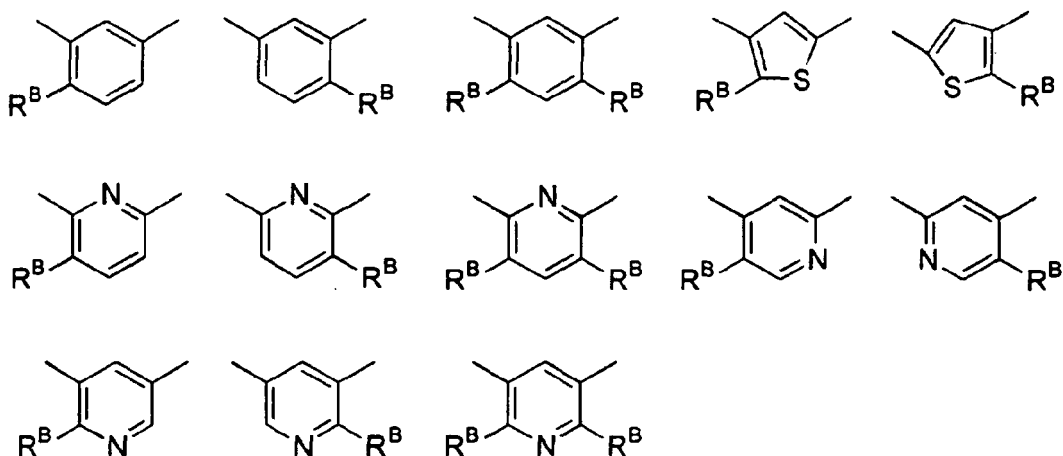
[Quím. 5]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[11] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [10] anterior, en el que n es 1 ó 2 y el anillo B es cualquiera de los anillos en los que R^B se une a la posición del anillo B representado por la siguiente fórmula:

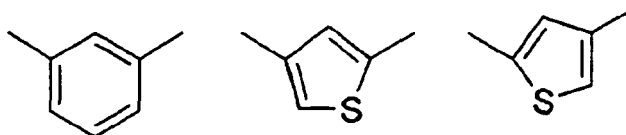
[Quím. 6]



en la fórmula, R^B tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y cuando existen dos R^B , pueden ser iguales o diferentes entre sí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[12] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en los puntos [10] o [11] anteriores, en el que el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:

[Quím. 7]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[13] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [12] anteriores, en el que R^B representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, OW^4 en el que W^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, o un grupo ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[14] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [13] anterior, en el que R^B representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o OW^4 en el que W^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[15] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [14] anterior, en el que R^B representa un átomo de flúor, un átomo de cloro u OW^4 en el que W^4 representa un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[16] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [15] anteriores, en el que U representa un enlace sencillo, un grupo metileno o un grupo etileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[17] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [16] anteriores, en el que X representa un grupo representado por Y, -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y, -SO₂-L-Y, -S-Z o -O-Z, en la que L, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[18] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [17] anterior, en el que U representa un enlace sencillo y X representa un grupo representado por -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y o -SO₂-L-Y en el que L e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[19] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [17] anterior, en el que U representa un grupo metileno y X representa un grupo representado por Y en el que Y representa -NW⁷W⁸ en el que W⁷ y W⁸ independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente o Z con la condición de que W⁷ y W⁸ no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o W⁷ y W⁸ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2) que se ha identificado anteriormente, -S-Z o -O-Z, en la que Z tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos;

[20] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en el punto [17] anterior, en el que U representa un grupo etileno y X representa Y, con la condición de que Y represente Z y Z tenga el mismo significado que se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato de los mismos;

[21] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [18] anteriores, en el que L representa un grupo alquileo C₁₋₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[22] un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [21] anteriores, en el que Z representa un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C) que se ha identificado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[23] una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado heterocíclico condensado como se ha descrito en cualquiera de los puntos [1] a [22] anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo;

[24] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [23], que es un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina;

[25] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [23], que es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre el grupo compuesto por hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrorrquia, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y

tumor de la pituitaria, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales;

[26] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [23], en que la composición es una formulación oral;

[27] uso de un derivado heterocíclico condensado como se describe en uno cualquiera de los anteriores [1] a [22] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o un solvato del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre el grupo compuesto por hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la pituitaria;

[28] uso de un derivado heterocíclico condensado como se describe en uno cualquiera de los anteriores [1] a [22], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la regulación de la reproducción, la anticoncepción, la inducción de la ovulación o la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales;

[29] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [23], que comprende una combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un inhibidor del α -adrenoceptor, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales y un agente hormonoterapéutico;

[30] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona entre el grupo compuesto por acetato de leuporelina, gonadorelina, buserelina, triptorelina, goserelina, nafarelina, histrelina, deslorelina, meterelina y lecorelina;

[31] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el agente quimioterapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por ifosfamida, adriamicina, peplomycin, cisplatino, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, paclitaxel y docetaxel;

[32] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona entre el grupo compuesto por cetorelix, ganirelix, abarelix, ozarelix, iturelix, degarelix y teverelixa;

[33] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el inhibidor de la 5 α -reductasa se selecciona entre el grupo compuesto por finasterida y dutasterida;

[34] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el inhibidor del α -adrenoceptor se selecciona entre el grupo compuesto por tamsulosina, silodosina y urapidilo;

[35] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el inhibidor de aromatasa se selecciona entre el grupo compuesto por en fadrozol, letrozol, anastrozol y formestano;

[36] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales es liarozol;

[37] una composición farmacéutica como se describe en el anterior [29], en que el agente hormonoterapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por un agente antiestrógenos, un agente progestacional, un agente androgénico, un agente estrogénico y un agente antiandrógenos;

[38] uso de (A) un derivado heterocíclico condensado como se describe en uno cualquiera de los anteriores [1] a [22], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y (B) al menos un fármaco seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un inhibidor del α -adrenoceptor, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales y un agente hormonoterapéutico para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre el grupo compuesto por hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la pituitaria;

[39] uso de (A) un derivado heterocíclico condensado como se describe en uno cualquiera de los anteriores [1] a [22], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y (B) al menos un fármaco seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un inhibidor del α -adrenoceptor, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales y un agente hormonoterapéutico para la fabricación de una composición farmacéutica para la regulación de la reproducción, la anticoncepción, la inducción de la ovulación o la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.

Efectos de la invención

Como un derivado heterocíclico condensado (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo tiene una excelente actividad antagonista de GnRH, puede controlar el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y controlar la producción y secreción de gonadotropina y hormonas sexuales, y como resultado, puede usarse como agente para la prevención o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales.

Mejor modo para poner en práctica la invención

Los significados de los términos usados en esta descripción son como se indican a continuación.

La expresión "hidrocarburo insaturado cíclico de 5 miembros" se refiere a un anillo hidrocarburo de 5 miembros que tiene uno o dos dobles enlaces.

El término "heteroarilo" significa heteroarilo monocíclico que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tales como tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, furazano o similares.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa que puede tener un sustituyente.

La expresión "heteroarilo de 5 miembros" se refiere a un heteroarilo monocíclico de 5 miembros como se ha mencionado anteriormente, y, por ejemplo, pueden ilustrarse anillos tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol y furazano y similares.

El término "arilo" significa fenilo.

La expresión "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

La expresión "alquilo inferior" se refiere un alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo o similares.

La expresión "alquenilo inferior" se refiere a alquenilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metilalilo o similares.

La expresión "alquinilo inferior" se refiere a alquinilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etinilo, 2-propinilo o similares.

La expresión "(alquil inferior)sulfonilo" se refiere a sulfonilo sustituido con el alquilo inferior anterior.

La expresión "(alquil inferior)sulfinilo" se refiere a sulfinilo sustituido con el alquilo inferior anterior.

La expresión "alquilenilo inferior" se refiere a alquilenilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, dimetilmetileno, etilmetileno, metiletileno, propilmetileno, isopropilmetileno, dimetiletileno, butilmetileno, etilmetilmetileno, pentametileno, dietilmetileno, dimetiltrimetileno, hexametileno, dietiletileno o similares.

El término "alquilenilo C₁₋₃" se refiere al alquilenilo inferior anterior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere a alcoxi opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, terc-pentiloxi, hexiloxi o similares.

La expresión "(alcoxi inferior)carbonilo" se refiere a alcoxicarbonilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono.

La expresión "(alquil inferior)tio" se refiere a alquiltio opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a cicloalquilo monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, puede ilustrarse cicloalquilo monocíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 ó 2 grupos oxo, tales como pirrolidinilo, piperidinilo, oxopiperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, dioxotiazepanilo, azokanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o similares. En el caso de tener un átomo de azufre en el anillo, el átomo de azufre puede estar oxidado.

La expresión "opcionalmente condensado" se refiere a que puede estar condensado con un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en el cicloalquilo anterior, el heterocicloalquilo anterior, el arilo anterior y el heteroarilo anterior. Como "cicloalquilo condensado", "heterocicloalquilo condensado", "arilo condensado" y "heteroarilo condensado" pueden ilustrarse, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, bencimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, indolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indanilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzocicloheptenilo, cromanilo y similares, y la valencia libre puede estar en cualquier anillo.

La expresión "amino cíclico" se refiere a un grupo que tiene al menos un átomo de nitrógeno que tiene un sitio de unión en el anillo entre el heterocicloalquilo opcionalmente condensado anterior. Por ejemplo, pueden ilustrarse 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 2,3,4,5,6,7-hexahidro-1H-azepin-1-ilo, 1-indolinilo, 2-isoindolinilo, 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-1(2H)-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo, octahidroquinolin-1(2H)-ilo, octahidroisoquinolin-2(1H)-ilo, perhidroquinolin-1-ilo, 2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilo, 2,3-dihidro-4H-1,4-benzotiazin-4-ilo, 3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-ilo, 2,3-dihidro-4H-pirid[3,2-b][1,4]-oxazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilo, 1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-ilo, 3,4-dihidro-1,5-benzoxazepin-5(2H)-ilo, 2,3-dihidro-4,1-benzotiazepin-1(5H)-ilo, 3,4-dihidro-1,5-benzotiazepin-5(2H)-ilo, 2,3-dihidro-4,1-benzoxazepin-1(5H)-ilo, 2,3, 4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepin-1-ilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepin-1-ilo, 5,6,7,8-tetrahidro-4H-tieno[3,2-b]-azepin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidro-1-benzazocin-1(2H)-ilo y similares.

El término "(di)(alquil inferior)amino" se refiere a amino mono- o di-sustituido con el alquilo inferior anterior. Dos grupos alquilo inferior en el amino di-sustituido pueden ser diferentes, y los dos grupos alquilo inferior pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico.

El término "(di)(alquil inferior)carbamoilo" se refiere a carbamoilo mono- o di-sustituido con el alquilo inferior anterior. Dos grupos alquilo inferior en el amino di-sustituido pueden ser diferentes, y los dos grupos alquilo inferior pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico.

El término "acilo" se refiere a acilo carboxílico alifático opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, acilo cicloalquilcarboxílico, acilo heterocicloalquilcarboxílico, acilo arilcarboxílico o acilo heteroarilcarboxílico. El término "acilamino" se refiere a amino sustituido con el acilo anterior.

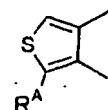
En la fórmula general (I), el anillo A representa un anillo de tiofeno, y se prefiere particularmente un anillo tiofeno representado por la siguiente fórmula:

[Quím. 8]



Como R^A , un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, $COOW^1$ u ONW^2W^3 en el que W a W^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, o W^2 y W^3 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido, es preferible, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo carbamoilo; un grupo carboxi o un grupo carbamoilo es más preferible, y un grupo carboxi es mucho más preferible. En el caso de que m sea 2 o más, los R^A pueden ser iguales o diferentes. Como m, se prefiere 0 ó 1, y cuando m es 1, como el anillo A que tiene R^A en el anillo, se prefiere particularmente un anillo tiofeno representado por la siguiente fórmula:

[Quím. 9]



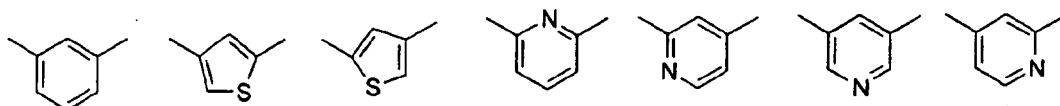
En este caso, como R^A , es más preferible un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, $COOW^1$ o $CONW^2W^3$ en el que W^1 a W^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, o W^2 y W^3 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo

amino cíclico opcionalmente sustituido.

En la fórmula general (I), como E^1 , se prefiere un átomo de oxígeno. Como E^2 , se prefiere un átomo de oxígeno.

- 5 En la fórmula general (I), como el anillo B, se prefiere un anillo benceno, un anillo tiofeno o un anillo piridina, y es más preferible un anillo benceno o un anillo tiofeno. En este caso, los sitios de unión del anillo B son preferiblemente como se representa por la siguiente fórmula:

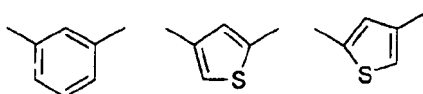
[Quím. 10]



10

y son más preferiblemente como se representa por la siguiente fórmula:

[Quím. 11]



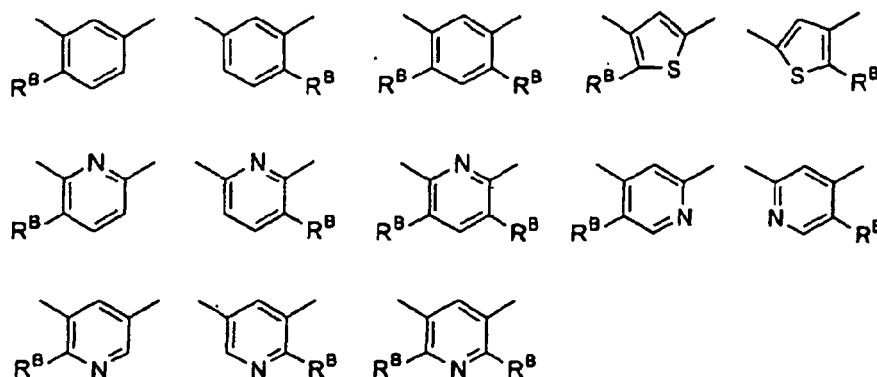
15

en la que el enlace izquierdo representa un enlace con el átomo de nitrógeno del anillo pirimidina condensado, y el enlace derecho representa un enlace con U.

En el caso de que n sea 1 ó 2, como el anillo B que tiene R^B en el anillo, un anillo benceno, un anillo tiofeno o un anillo piridina representados por la siguiente fórmula:

20

[Quím. 12]

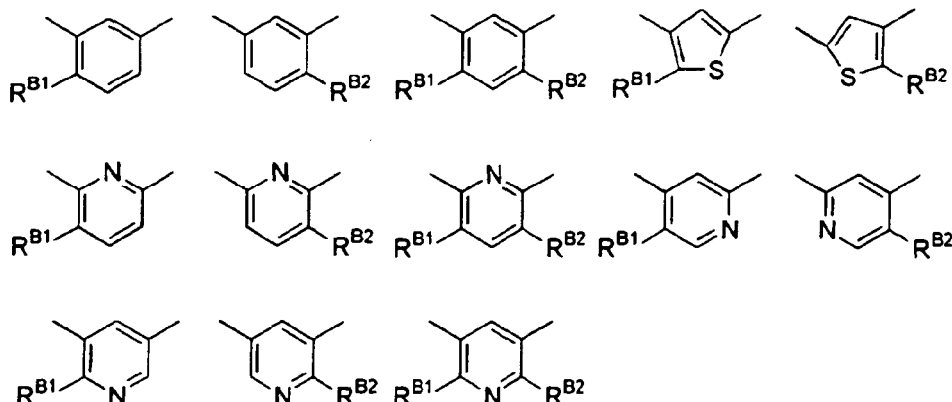


25

en la que el enlace izquierdo de los enlaces no se une a R^B representa un enlace con el átomo de nitrógeno del anillo pirimidina condensado, y el enlace derecho representa un enlace con U. Como R^B , se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, OW^4 en el que W^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, o un grupo ciano, es más preferible un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o OW^4 , y se prefiere particularmente un átomo de flúor, un átomo de cloro u OW^4 en el que W^4 es un grupo alquilo inferior. En el caso de que n sea 2, dos R^B pueden ser iguales o diferentes. Además, en el caso de que el anillo B que tiene R^B en el anillo sea un anillo benceno, un anillo tiofeno o un anillo piridina representados por la siguiente fórmula:

30

[Quím. 13]



en la que el enlace izquierdo de los enlaces no se une a cualquiera de R^{B1} y R^{B2}, representa un enlace con el átomo de nitrógeno del anillo pirimidina condensado, y el enlace derecho representa un enlace con U, como R^{B1}, se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro, y como R^{B2}, es prefiere un átomo de flúor, un grupo metoxi o un grupo etoxi, y es más preferible un grupo metoxi.

En la fórmula general (I), U es preferiblemente un enlace sencillo, un grupo metileno o un grupo etileno.

Especialmente, (i) cuando U es un enlace sencillo, como X, se prefiere un grupo representado por -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y o -SO₂-L-Y en el que L representa un grupo alquileo inferior opcionalmente sustituido; Y representa Z o -NW⁷W⁸ en el que W⁷ y W⁸ independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o Z con la condición de que ambos no sean un átomo de hidrógeno al mismo tiempo, o W⁷ y W⁸ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido; Z representa un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, (ii) cuando U es un grupo metileno, como X, se prefiere un grupo representado por Y con la condición de que Y represente -NW⁷W⁸ en el que W⁷ y W⁸ independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o Z con la condición de que ambos no sean un átomo de hidrógeno al mismo tiempo y W⁷ es preferiblemente Z, o W⁷ y W⁸ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido, -S-Z o -O-Z, (iii) cuando U es un grupo etileno, como X, se prefiere Y con la condición de que Y sea Z y Z tenga el mismo significado que se ha definido anteriormente, ya que ejercen buena cinética en la sangre.

Como L, se prefiere un grupo alquileo inferior C₁₋₃.

Como Z, se prefiere un grupo heteroarilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, y es más preferible un grupo arilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido. En Z, como un sustituyente que un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo arilo opcionalmente sustituido puede tener, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, y es más preferible un átomo de halógeno; un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilo; o un grupo alcoxi inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilo.

Como un sustituyente que un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido puede tener, puede ilustrarse, por ejemplo, un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo (alquil inferior)tio opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo opcionalmente sustituido, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi, y un grupo acilamino, y pueden existir los mismos o diferentes dos o más grupos seleccionados entre estos grupos, y con la condición de que como un sustituyente que puede tener un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido NW²W³ forma en R^A, se excluya del anterior un grupo que contiene un grupo arilo.

Como un sustituyente que un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido puede tener, puede ilustrarse, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior

opcionalmente sustituido, un grupo (alquil inferior) tio opcionalmente sustituido, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi, y un grupo acilamino, y pueden existir los mismos o diferentes dos o más grupos seleccionados entre estos grupos.

En un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, los sustituyentes anteriores pueden existir en el mismo o diferentes anillos en el anillo condensado.

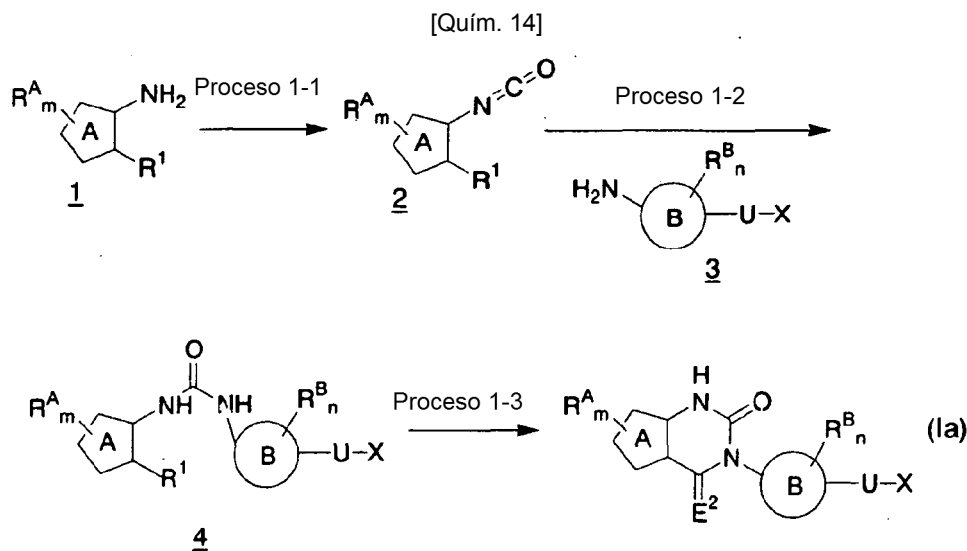
En el caso de que Z sea un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido, como un sustituyente que el grupo puede tener, se prefiere un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo.

Como un sustituyente que un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un alquileo inferior opcionalmente sustituido, un alquenilo inferior opcionalmente sustituido, un alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un (alquil inferior)sulfonilo opcionalmente sustituido, un (alquil inferior)sulfinilo opcionalmente sustituido, un alcoxi inferior opcionalmente sustituido, un (alquil inferior)tio opcionalmente sustituido o un grupo (alcoxi inferior)carbonilo opcionalmente sustituido puede tener, puede ilustrarse, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquil inferior)tio, un grupo amino, un grupo (di)(alquil inferior)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, y pueden existir los mismos o diferentes dos o más grupos seleccionados entre estos grupos, y con la condición de que en R^A , se excluya del anterior un grupo que contiene un grupo arilo o un grupo heteroarilo.

A continuación, se muestra un ejemplo de los métodos de preparación de un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general (I) de la presente invención.

[Método 1]

Entre los derivados heterocíclicos condensados representados por la fórmula general (I) de la presente invención, un compuesto, en el que E^1 es un átomo de oxígeno, puede prepararse, por ejemplo, mediante el Método 1.



En la fórmula, R^1 representa un grupo nitrilo o un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, y el anillo A, el anillo B, R^A , R^B , m, n, E^2 , U y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 1-1

El compuesto amina (1) puede convertirse mediante tratamiento en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o un disolvente mixto de los mismos) usando un reactivo, tal como fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o piridina) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 30 minutos a 1 día en el compuesto isocianato (2).

Proceso 1-2

El compuesto urea (4), o un derivado heterocíclico condensado (1a) de la presente invención, puede prepararse dejando que el compuesto isocianato (2) reaccione con el compuesto amina (3) en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano o diclorometano) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días.

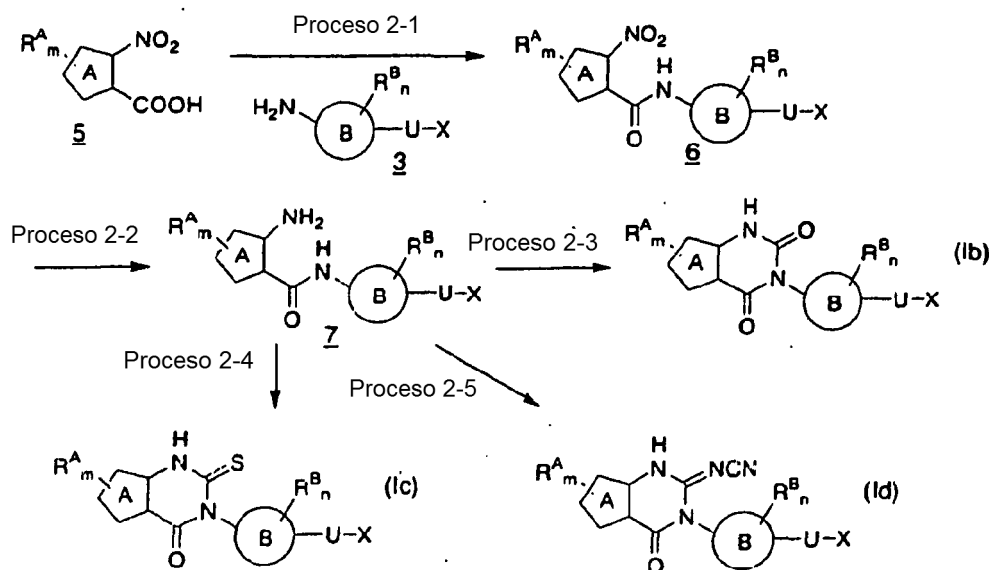
Proceso 1-3

Un derivado heterocíclico condensado (1a) de la presente invención puede prepararse dejando el compuesto urea (4) en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida o agua) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, metóxido sódico, etóxido sódico, hidruro sódico o hidróxido sódico) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 5 minutos a 3 días.

[Método 2]

Entre los derivados heterocíclicos condensados representados por la fórmula general (I) de la presente invención, un compuesto, en el que E² es un átomo de oxígeno, puede prepararse, por ejemplo, mediante el Método 2.

[Quím. 15]



En la fórmula, el anillo A, el anillo B, R^A, R^B, m, n, U y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 2-1

El compuesto amida (6) puede prepararse sometiendo el compuesto de ácido carboxílico (5) y el compuesto amina (3) a condensación por un procedimiento de cloruro de ácido o un método de agente de condensación usado generalmente. Puede realizarse un método de cloruro de ácido, por ejemplo, tratando el compuesto de ácido carboxílico (5) en un disolvente inerte (diclorometano, 1,2-dicloroetano o tolueno) usando un reactivo, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares, en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 30 minutos a 1 día para su conversión en un cloruro de ácido, y dejando que el cloruro de ácido reaccione con el compuesto amina (3) en un disolvente inerte (por ejemplo, piridina, diclorometano, tetrahidrofurano o agua) en presencia o ausencia de una base (triethylamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, carbonato potásico o hidrogenocarbonato sódico) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días. Puede realizarse un método de agente de condensación, por ejemplo, dejando que el compuesto de ácido carboxílico (5) reaccione con el compuesto amina (3) en un disolvente inerte (N,N-dimetilformamida, diclorometano o tetrahidrofurano) usando un agente de condensación (clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o dicitclohexilcarbodiimida) en presencia de un aditivo (1-hidroxibenzotriazol) en presencia o ausencia de una base (triethylamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina) normalmente de una temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días.

Proceso 2-2

El compuesto amina (7) puede prepararse reduciendo el grupo nitro del compuesto amida (6) mediante un método de reducción catalítica o un método de reducción del compuesto del complejo de hidrógeno de metal usado generalmente o similares. Puede realizarse un método de reducción catalítica, por ejemplo, mediante el tratamiento del compuesto amida (6) en un disolvente inerte (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o ácido acético) usando un catalizador (por ejemplo, polvo de paladio-carbono) normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días. Puede realizarse un método de reducción del compuesto del complejo de hidrógeno de metal, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto amida (6) en un disolvente inerte (por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano) usando un agente reductor (por ejemplo, borohidruro sódico) en presencia de un aditivo (por ejemplo, bromuro de níquel (II)) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura ambiente durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 2-3

Un derivado heterocíclico condensado (Ib) de la presente invención puede prepararse mediante el tratamiento del compuesto amina (7) en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o N,N-dimetilformamida) usando un reactivo, tal como fosgeno, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol o similares en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o hidruro sódico) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 2-4

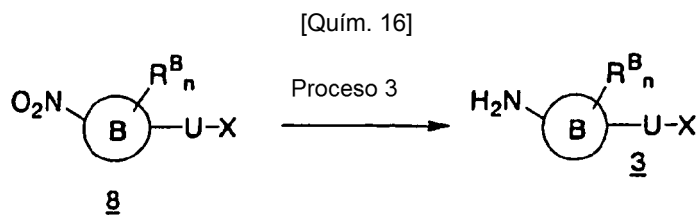
Un derivado heterocíclico condensado (Ic) de la presente invención puede prepararse mediante el tratamiento del compuesto amina (7) en un disolvente inerte (tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, metanol o etanol) usando un reactivo, tal como disulfuro de carbono o similares en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidruro sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días.

Proceso 2-5

Un derivado heterocíclico condensado (Id) de la presente invención puede prepararse mediante el tratamiento del compuesto amina (7) en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, metanol o etanol) usando un reactivo, tal como difenilcianocarbonimidato o similares en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, hidruro sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días.

[Método 3]

El compuesto amina (3) usado como material de partida en el Método 1 ó 2 anterior también puede obtenerse reduciendo el compuesto nitro (8), que está disponible en el mercado o se sintetiza mediante un método descrito en la bibliografía, o combinando métodos sintéticos generales, o similares, mediante un método de reducción general o similares. Por ejemplo, puede prepararse mediante el siguiente Método 3.



En la fórmula, el anillo B, R^{B} , n, U y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 3

El compuesto amina (3) puede prepararse reduciendo el compuesto nitro (8) mediante un método de reducción catalítica o un método de reducción de compuestos del complejo de hidrógeno de metal usado generalmente o similares. Puede realizarse un método de reducción catalítica, por ejemplo, mediante el tratamiento del compuesto nitro (8) en un disolvente inerte (por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano o ácido acético) usando un catalizador (por ejemplo, polvo de paladio-carbono, polvo de rodio-carbono o polvo de platino-carbono) normalmente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante 1 hora a 3 días. Puede realizarse un método de reducción del compuesto del complejo de hidrógeno de metal, por ejemplo, mediante el tratamiento del compuesto nitro (8) en un disolvente inerte (por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano) usando un agente reductor (por ejemplo, borohidruro sódico) en presencia de un aditivo (por ejemplo, bromuro de níquel (II)) normalmente en refrigeración con hielo a temperatura ambiente durante 30 minutos a 1 día.

Además, cuando un compuesto usado o preparado en los Métodos anteriores tiene un grupo funcional que cambia en condiciones de reacción o inhibe la progresión de la reacción, ni que decir tiene que el grupo puede estar protegido por un grupo protector apropiado usando habitualmente por un experto en la técnica, y el grupo protector puede eliminarse en una etapa apropiada.

Un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la manera habitual. Como una sal de este tipo puede ilustrarse, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido nítrico; una sal con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético o ácido metanosulfónico; y una sal sódica y una sal potásica; una sal de aditivo con una base orgánica, tal como, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina o 2-aminoetanol.

Un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general (I) a menudo puede obtenerse en forma de un hidrato o solvato en el transcurso de la purificación o la preparación de las sales del mismo. Para una composición farmacéutica de la presente invención, puede usarse cualquiera de un derivado heterocíclico condensado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

Además, un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general (I) a veces tiene tautómeros, isómeros geométricos y/o isómeros ópticos. Para una composición farmacéutica de la presente invención, puede emplearse cualquiera de los isómeros y una mezcla de los mismos.

Un derivado heterocíclico condensado (I) de la presente invención tiene una excelente actividad antagonista de GnRH y puede controlar el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y controlar la producción y secreción de gonadotropina y hormonas sexuales. Como resultado, un derivado heterocíclico condensado (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo es extremadamente útil como agente para la prevención o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales tales como hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la pituitaria; regulador de la reproducción, anticonceptivo, agente inductor de la ovulación o agente para la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.

Una composición farmacéutica puede prepararse mezclando un derivado heterocíclico condensado (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo y un vehículo farmacéutico convencional.

El vehículo farmacéutico puede usarse opcionalmente en combinación de acuerdo con una forma de dosificación como se describe a continuación. En cuanto al vehículo farmacéutico, por ejemplo, pueden ilustrarse excipientes tales como lactosa; lubricantes tales como estearato de magnesio; disgregantes tales como carboximetilcelulosa; aglutinantes tales como hidroxipropilmetilcelulosa; tensioactivos tales como macrogol; espumantes tales como hidrogenocarbonato sódico; auxiliares de disolución tales como ciclodextrina; ácidos tales como ácido cítrico; estabilizantes tales como edetato sódico; ajustadores de pH tales como sal de ácido fosfórico.

En cuanto a la forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención, por ejemplo, se ilustran formulaciones para administración oral tales como polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes en polvo, comprimidos y cápsulas; formulaciones para administración parenteral tales como inyecciones, emplastos y supositorios, y es preferible una formulación para administración oral.

Es preferible fabricar las formulaciones anteriores de tal modo que la dosificación del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo esté aproximadamente dentro del intervalo de 0,1 a 1.000 mg por día por ser humano adulto en caso de administración oral y aproximadamente dentro del intervalo de 0,01 a 100 mg por día por ser humano adulto en caso de inyección parenteral en la formulación.

Además, una composición farmacéutica de la presente invención puede incluir otro fármaco o fármacos. Los ejemplos de dichos otros fármacos incluyen un agonista de GnRH (por ejemplo, acetato de leuprorelina, gonadorelina, busarelina, triptorelina, goserelina, nafarelina, histrelina, deslorelina, meterelina y lecorelina), un agente quimioterapéutico (por ejemplo, ifosfamida, adriamicina, peplomycin, cisplatino, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, paclitaxel y docetaxel), un antagonista peptídico de GnRH (por ejemplo, cetrorelix, ganirelix, abarelix, ozarelix, iturelix, degarelix y teverelixa), un inhibidor de la 5 α -reductasa (por ejemplo, finasterida y dutasterida), un inhibidor del α -adrenoceptor (por ejemplo, tamsulosina, silodosina y urapidilo), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo, fadrozol, letrozol, anastrozol y formestano), un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales (por ejemplo, liarozol), un agente hormonoterapéutico (por ejemplo, un agente antiestrógeno tal como tamoxifeno y fulvestrant, un agente progestacional tal como medroxiprogesterona, un agente androgénico, un agente estrogénico y un agente antiandrógeno tal como oxendolona, flutamida, nilutamida, nicalutamida y bicalutamida), son los que pueden ilustrarse.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente en más detalle por medio de los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1

2-Cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)anilina

A una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3,12 g) e hidrogenocarbonato sódico (2,66 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añadieron sucesivamente agua (6 ml) y una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonilo (5,4 g) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua, 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 1-[(4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5,0 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (45 ml). A la solución se le añadieron metanol (45 ml), bromuro de níquel (II) (0,15 g) y borohidruro sódico (1,61 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (4,33 g).

Ejemplos de Referencia 2 a 11

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 11 descritos en las Tablas 1 a 2 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 12

2-Cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilmetil)anilina

A una solución de 4-cloro-3-nitrobenzil alcohol (1 g) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadieron trietilamina (1,12 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar (4-cloro-3-nitrobenzil)mesilato (1,08 g). Este material se disolvió en acetonitrilo (4 ml)-etanol (4 ml). A la solución se le añadieron 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,62 g) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 1-(4-cloro-3-nitrobenzil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,22 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml). A la solución se le añadieron metanol (12 ml), bromuro de níquel (II) (44 mg) y borohidruro sódico (0,46 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,79 g).

Ejemplo de Referencia 13

3-Benciloxi-6-cloroanilina

Se disolvió 4-cloro-3-nitrofenol (0,13 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (0,31 g) y bromuro de bencilo (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadieron metanol (3 ml), bromuro de níquel (II) (8 mg) y borohidruro sódico (85 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,15 g).

Ejemplos de Referencia 14 a 17

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 14 a 17 descritos en la Tabla 2 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 13 usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo de Referencia 18

3-(2-Feniletil)anilina

- 10 Una mezcla de 3-bromonitrobenceno (1 g), estireno (1,7 ml), acetato de paladio (II) (95 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (0,3 g) y N,N-diisopropilamina (5 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 3-((E)-2-fenilvinil)nitrobenceno (0,76 g). A la solución del 3-((E)-2-fenilvinil)nitrobenceno obtenido (0,26 g) en metanol (10 ml) se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,22 g).

20 Ejemplo de Referencia 19

2-aminotiofeno-3,4-dicarboxilato de dietilo

- 25 A una mezcla de azufre (6,9 g), piruvato de etilo (25 g) y cianoacetato de etilo (24,4 g) en N,N-dimetilformamida (130 ml) se le añadió trietilamina (21,8 g) durante 30 minutos a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (1 l) y salmuera (50 ml), y la mezcla resultante se extrajo tres veces con éter dietílico (250 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter dietílico) para dar el compuesto del título (28,2 g).

30

Ejemplo de Referencia 20

1-(2-Fluoro-6-metoxifenil)etanol

- 35 A una solución de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió metil litio (1,15 mol/l de una solución de éter dietílico, 3,4 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,45 g).

40

Ejemplo de Referencia 21

2-Fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]anilina

45

- A una solución de 4-fluoro-3-nitrofenol (este compuesto se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación internacional WO97/39064) (0,2 g), 1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etanol (0,22 g) y trifetilfosfina (0,4 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% de tolueno, 0,84 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 8/1) para dar 2-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]-1-nitrobenceno (0,15 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadieron metanol (3 ml), bromuro de níquel (II) (5 mg) y borohidruro sódico (55 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,11 g).

55

60 Ejemplos de Referencia 22 a 29

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 22 a 29 descritos en las Tablas 3 a 4 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 13 o el Ejemplo de Referencia 21 usando los materiales de partida correspondientes.

65

Ejemplo de Referencia 30

1-[4-Fluoro-3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-2-metil-1-propanona

- 5 Al ácido sulfúrico concentrado (10 ml) se le añadió 1-(4-fluorofenil)-2-metil-1-propanona (2,92 g) a -20 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una mezcla de ácido nítrico fumante (1,4 ml) y ácido sulfúrico concentrado (4,2 ml) a -20 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió hielo (100 g), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó tres veces con agua, dos veces con una
- 10 solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5-85/15) para dar 1-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-metil-1-propanona (1,8 g). Este material se disolvió en etanol (5 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbono (0,36 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por
- 15 filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-83/17) para dar 1-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metil-1-propanona (1,45 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (33 ml). A la solución se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,29 g) y dicarbonato de di(terc-butilo) (3,49 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto
- 20 se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 95/5) para dar 1-[4-fluoro-3-[N,N-di(terc-butoxicarbonil)amino]fenil]-2-metil-1-propanona (1,8 g). Este material se disolvió en metanol (15 ml). A la solución se le añadió carbonato potásico (1,96 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla
- 25 se le añadieron agua y salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (1,14 g).

30 Ejemplo de Referencia 31

1-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona

- Una mezcla de 1-[4-fluoro-3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-2-metil-1-propanona (0,11 g), 2-bromo-4-fluoroanisol
- 35 (0,057 ml), acetato de paladio (II) (4,5 mg), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfina (5,8 mg) y terc-butoxido sódico (96 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a 70 °C en una atmósfera de argón durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se
- 40 purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 1-[4-fluoro-3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (45 mg). Este material se disolvió en ácido clorhídrico (4 mol/l de una solución del acetato de etilo, 3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre
- 45 sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1-3/1) para dar el compuesto del título (25 mg).

Ejemplos de Referencia 32 a 35

- 50 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 32 a 35 descritos en las Tablas 4 a 5 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 31 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 36

- 55 3-(1-Feniletilitio)anilina

- A una mezcla de 3-mercaptoanilina (1 g) y carbonato potásico (1,21 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió bromuro de 1-feniletilo (1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de
- 60 reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (1,78 g).

65 Ejemplo de Referencia 37

El compuesto del Ejemplo de Referencia 37 descrito en la Tabla 5 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 36 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 38

5

3-(1-Metil-1-feniletilitio)anilina

A una solución mixta de agua (1,6 ml)-ácido sulfúrico concentrado (1,6 ml) se le añadió 3-nitrotiofenol (0,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió una solución de α -metilestireno (0,38 g) en tetrahidrofurano (1,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar 3-(1-metil-1-feniletilitio)nitrobenzoceno (0,88 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se le añadieron metanol (10 ml), bromuro de níquel (II) (35 mg) y borohidruro sódico (0,37 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (0,69 g).

Ejemplo de Referencia 39

25 3-Amino-4-fluoro-N-metil-N-fenilbenzamida

A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (2 g) en cloruro de metileno (50 ml) se le añadieron N,N-dimetilformamida (0,01 ml) y cloruro de oxalilo (6,86 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución del residuo en tetrahidrofurano (10 ml) a una mezcla de N-metilanilina (1,22 g) e hidrogenocarbonato sódico (2,72 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-fluoro-3-nitro-N-metil-N-fenilbenzamida (2,95 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). A la solución se le añadieron metanol (50 ml), bromuro de níquel (II) (0,12 g) y borohidruro sódico (1,26 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (2,33 g).

Ejemplo de Referencia 40

45 El compuesto del Ejemplo de Referencia 40 descrito en la Tabla 5 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 39 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplos de Referencia 41 a 42

50 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 41 a 42 descritos en la Tabla 5 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 43

55 Cloruro de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzenosulfonilo

Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,56 g), carbonato potásico (4,5 g) y yodometano (4,63 g) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se lavó con éter dietílico. El extracto se lavó dos veces con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-fluoro-4-nitroanisol (2,56 g). Este material se disolvió en 1,2-dicloroetano (13 ml). A la solución se le añadió ácido clorosulfónico (1,3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (0,51 g).

Ejemplos de Referencia 44 a 69

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 44 a 69 descritos en las Tablas 6 a 9 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 70

clorhidrato de 4-amino-5-metiltiofeno-2,3-dicarboxilato de dimetilo

A metanol (15 ml) se le añadió sodio (0,38 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura hasta que el sodio se disolvió. A la mezcla de reacción se le añadieron 2-mercaptopropionato de etilo (1,81 g) y fumarato de dimetilo (2,17 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (100 ml), y la mezcla resultante se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se enfrió en hielo, y se acidificó mediante la adición de 2 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1-3/1) para dar 5-metil-4-oxo-2,3-bis(metoxi)-carboniltetrahidrotiofeno (2,68 g). Este material se disolvió en metanol (8 ml). A la solución se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,92 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (24 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,77 g).

Ejemplos de Referencia 71 a 72

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 71 a 72 descritos en la Tabla 9 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 30 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 73 a 77

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 73 a 77 descritos en las Tablas 9 a 10 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 31 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 78

4-Bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-fluorobenceno

A una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-3-nitrobenceno (1,56 g), bromuro de níquel (II) (78 mg), metanol (28 ml) y tetrahidrofurano (28 ml) se le añadió borohidruro sódico (805 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 5-bromo-2-fluoroanilina (1,3 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). A la solución se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,26 g) y dicarbonato de di(terc-butilo) (3,1 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (21 ml) y carbonato potásico (2,94 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se vertió en salmuera. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5) para dar el compuesto del título (1,72 g).

Ejemplo de Referencia 79

2-(3-Amino-4-fluorofenil)-1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona

Una mezcla de 1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (0,58 g), 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-fluorobenceno (0,94 g), acetato de paladio (II) (37 mg), tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfina (47 mg) y terc-butoxido sódico (0,78 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 60 °C en una atmósfera de argón durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 95/5-85/15) para dar 2-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorofenil]-1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (0,91 g). A la 2-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorofenil]-1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona obtenida (0,34 g) se le añadió ácido

clorhídrico (4 mol/l de una solución del acetato de etilo, 3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,22 g).

Ejemplos de Referencia 80 a 81

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 80 a 81 descritos en la Tabla 10 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 79 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 82

El compuesto del Ejemplo de Referencia 82 descrito en la Tabla 11 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21 usando fenol y 4-cloro-3-nitrobencil alcohol en lugar de 4-fluoro-3-nitrofenol y 1-(2-fluoro-6- metoxifenil)etanol, respectivamente.

Ejemplo de Referencia 83

2-Cloro-5-(2-feniletil)anilina

A una suspensión de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído (1 g) y bromuro de benciltrifenilfosfonio (2,34 g) en tolueno (35 ml) se le añadió hidruro sódico (55%, 0,28 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 2-cloro-5-((Z)-2-fenilvinil)-1-nitrobenceno (0,79 g). El 2-cloro-5-((Z)-2-fenilvinil)-1-nitrobenceno obtenido (0,16 g) se disolvió en etanol (6 ml)-metanol (2 ml). A la solución se le añadió polvo de rodio al 5%-carbono (20 mg) y morfina (5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (87 mg).

Ejemplo de Referencia 84

1-(terc-Butoxicarbonilamino)-5-etinil-2-fluorobenceno

Una mezcla de 4-bromo-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-fluorobenceno (0,57 g), trimetilsililacetileno (0,55 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg) y yoduro de cobre (I) (7 mg) en N,N-diisopropilamina (5,7 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se diluyó con éter dietílico. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 15/1) para dar 1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fluoro-5-trimetilsililetinilbenceno (0,6 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (1 mol/l de una solución de tetrahidrofurano, 2,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1-10/1) para dar el compuesto del título (0,34 g).

Ejemplo de Referencia 85

2-Bromo-3,4-difluoroanisol

A una solución de 3,4-difluoroanisol (2 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió n-butil litio (2,67 mol/l de una solución de n-hexano, 6,95 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió bromo (1,04 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (0,91 g).

Ejemplo de Referencia 86

2-Fluoro-5-(2-feniletil)anilina

Una mezcla de 1-(terc-butoxicarbonilamino)-5-etinil-2-fluorobenceno (0,11 g), yodobenceno (0,1 g), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (16 mg) y yoduro de cobre (I) (5 mg) en N,N-diisopropilamina (2 ml) se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fluoro-5-feniletinilbenceno (0,14 g). Este material se disolvió en acetato de etilo (3 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbón (50 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-(terc-butoxicarbonilamino)-2-fluoro-5-(2-feniletil)benceno (0,11 g). A este material se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l de una solución del acetato de etilo, 3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 8/1-5/1) para dar el compuesto del título (53 mg).

Ejemplos de Referencia 87 a 99

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 87 a 99 descritos en las Tablas 11 a 13 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 86 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 100

2-Fluoro-4-metoxi-5-(2-feniletil)anilina

Una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-4-nitroanisól (0,46 g), fenilacetileno (67 mg), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (38 mg) y yoduro de cobre (I) (13 mg) en N,N-diisopropilamina (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1-5/1) para dar 5-fluoro-4-nitro-2-feniletinilanisól (0,18 g). Este material se disolvió en acetato de etilo (5 ml). A la solución se le añadió polvo de paladio al 10%-carbón (0,45 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 10/1-4/1) para dar el compuesto del título (87 mg).

Ejemplo de Referencia 101

2-Fluoro-5-[2-(2-metoxifenil)-1,1-dimetiletil]anilina

A una mezcla de 2-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorofenil]-1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanona (0,59 g) en tetrahidrofurano (7,5 ml)-agua (0,75 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,17 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar 2-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorofenil]-1-(2-metoxifenil)-2-metil-1-propanol (0,54 g). Este material se disolvió en etanol (8 ml)-tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico (0,2 ml) y polvo de paladio al 10%-carbón (0,27 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/1) para dar 2-[3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-fluorofenil]-1-(2-metoxifenil)-2-metilpropano (0,15 g). A este material se le añadió ácido clorhídrico (4 mol/l de una solución del acetato de etilo, 3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g).

Ejemplo de Referencia 102

4-Cloro-3-nitrotiofenol

Al ácido clorhídrico concentrado (30 ml) se le añadió 4-cloro-3-nitroanilina (5,18 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de nitrito sódico (3,1 g) en agua (30 ml). La mezcla se calentó a 50 °C. A la mezcla se le añadió una solución de O-etil diiocarbonato potásico (14,4 g) en agua (60 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con éter dietílico dos veces. Los extractos se combinaron, se lavaron con 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano n-hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar S-(4-cloro-3-nitrofenil)

ditiocarbonato de O-etilo (2,96 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml). La solución se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,62 g) en tetrahidrofurano (50 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla se le añadieron agua (1,8 ml), una solución acuosa al 15% de hidróxido sódico (1,8 ml) y agua (5,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1-1/9) para dar el compuesto del título (1,28 g).

Ejemplo de Referencia 103

5-Benciltio-2-Cloroanilina

A una solución de 4-cloro-3-nitrofenol (0,4 g) y bromuro de bencilo (0,3 ml) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió carbonato potásico (0,44 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar 1-benciltio-4-cloro-3-nitrobenceno (0,54 g). Este material se disolvió en metanol (5 ml)-tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadieron bromuro de níquel (II) (21 mg) y borohidruro sódico (0,22 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,38 g).

Ejemplo de Referencia 104

2-Fluoro-5-mercaptoanilina

A una mezcla de 5-bromo-2-fluoroanilina (4,15 g), 3-mercaptopropionato de metilo (2,62 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,63 g) y N,N-diisopropiletilamina (5,64 g) en 1,4-dioxano (80 ml) se le añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,3 g), y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1-5/1-2/1) para dar 2-fluoro-5-(2-metoxi-carboniletiltio)anilina (4,62 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml). A la solución se le añadió terc-butóxido potásico (1 mol/l de una solución de tetrahidrofurano, 80,6 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (81 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se vertió en acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (1,85 g).

Ejemplo de Referencia 105

2-Fluoro-6-metoxibencil alcohol

A una solución de 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído (0,63 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadieron agua (0,5 ml) y borohidruro sódico (0,17 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,58 g).

Ejemplos de Referencia 106 a 107

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 106 a 107 descritos en la Tabla 14 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 105 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 108

Bromuro de 2-fluoro-6-metoxibencilo

A una solución de 2-fluoro-6-metoxibencil alcohol (0,78 g) y trietilamina (0,91 ml) en acetato de etilo (12 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración, y el material insoluble se lavó con acetato de etilo (4

ml). El filtrado y el lavado se combinaron. A la mezcla se le añadió bromuro de litio monohidrato (2,62 g), y la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el compuesto del título (0,82 g).

Ejemplos de Referencia 109 a 110

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 109 a 110 descritos en la Tabla 14 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 108 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 111

2-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-propanol

A una solución de 5-fluoro-2-metoxibenzaldehído (1 g) en acetona (4 ml) se le añadió una solución de permanganato potásico (1,54 g) en agua (16 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron 2 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (5,2 ml), y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de 2 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-acetato de etilo) para dar ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (0,66 g). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (0,63 g) y yodometano (0,26 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (0,7 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se le añadió yoduro de metilmagnesio (3,0 mol/l de una solución de éter dietílico, 3,82 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,65 g).

Ejemplos de Referencia 112 a 113

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 112 a 113 descritos en la Tabla 14 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 111 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 114

2-Fluoro-5-(2-fluorobenciltio)anilina

A una solución de 2-fluoro-5-mercaptoanilina (0,13 g) y bromuro de 2-fluorobencilo (0,12 ml) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió carbonato potásico (0,25 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar el compuesto del título (0,17 g).

Ejemplos de Referencia 115 a 126

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 115 a 126 descritos en las Tablas 15 a 16 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 114 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 127

2-Fluoro-5-(1-metil-1-feniletitio)anilina

A una mezcla de agua (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) se le añadieron 2-fluoro-5-mercaptoanilina (1,85 g) y una solución de 2-fenil-2-propanol (1,76 g) en tetrahidrofurano (10 ml) sucesivamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en hielo agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-

hexano/acetato de etilo = 6/1-3/1) para dar el compuesto del título (1,55 g).

Ejemplos de Referencia 128 a 141

- 5 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 128 a 141 descritos en las Tablas 16 a 18 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 127 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 142

10

4-Fluoro-2-metoxi-5-nitrofenol

- A una solución de 4-fluoro-2-metoxifenol (1,42 g) y trietilamina (1,67 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (1,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido sulfúrico concentrado (7 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota una mezcla de ácido nítrico fumante (0,7 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 90/10-67/33) para dar 2-etoxicarboniloxi-5-fluoro-4-nitroanisol (0,48 g). A este material se le añadieron metanol (8 ml) y hidrogenocarbonato sódico (0,31 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 4/1), se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,25 g).

30

Ejemplos de Referencia 143 a 147

- Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 143 a 147 descritos en las Tablas 18 a 19 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 142 usando los materiales de partida correspondientes.

35

Ejemplo de Referencia 148

2-Etoxi-4-fluoro-5-nitrofenol

40

- A una suspensión de 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona (3,08 g), carbonato de cesio (13,0 g) y yoduro sódico (0,6 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió bromoetano (2,24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. A una solución del residuo y 4,4'-tiobis(6-terc-butil-o-cresol) (39 mg) en cloruro de metileno (57,6 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (4,97 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 10% de sulfito sódico, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó tres veces con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (10 ml)-tetrahidrofurano (20 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (una solución al 28% de metanol, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 2-etoxi-4-fluorofenol (3,0 g). El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 142 usando este material en lugar de 4-fluoro-2-metoxifenol.

55

Ejemplo de Referencia 149

- 60 El compuesto del Ejemplo de Referencia 149 descrito en la Tabla 19 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 20 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 150

- 65 2-[2-(terc-Butildimetilsililoxi)etoxi]bencil alcohol

A una suspensión de 2-hidroxibencil alcohol (0,4 g) y carbonato potásico (0,67 g) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió bromuro de 2-(terc-butildimetilsililoxi)etilo (1,05 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y la mezcla resultante se lavó con agua, 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

5 El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (0,32 g).

Ejemplo de Referencia 151

10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 151 descrito en la Tabla 19 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 150 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 152

15 2-(terc-Butildimetilsililoximetil)bencil alcohol

A una solución de 1,2-bencenodimetanol (2 g) e imidazol (1,13 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió terc-butildimetilclorosilano (2,08 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (1,46 g).

Ejemplos de Referencia 153 a 154

25 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 153 a 154 descritos en la Tabla 20 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 152 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 155

30 2,3-Difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil alcohol

A una suspensión de 2,3-difluoro-6-hidroxibenzaldehído (0,63 g) y carbonato potásico (0,83 g) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añadió bromuro de 2-metoxietilo (0,45 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 85/15-60/40) para dar 2,3-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzalaldehído (0,62 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se le añadieron agua (0,6 ml) y borohidruro sódico (0,12 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,61 g).

Ejemplos de Referencia 156 a 159

45 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 156 a 159 descritos en la Tabla 20 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 155 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 160

50 1-(2,3-Difluoro-6-metoxifenil)-1-ciclobutanol

A una solución de 3,4-difluoroanisol (2,47 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añadió n-butil litio (2,64 mol/l de una solución de n-hexano, 6,5 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de ciclobutanona (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (2,69 g).

Ejemplo de Referencia 161

2-Cloro-5-(1-metil-1-feniletoksi)anilina

65 A una solución de 4-cloro-3-nitrofenol (0,5 g), tri(n-butil)fosfina (0,72 ml) y 2-fenil-2-propanol (0,26 g) en

tetrahidrofurano (5 ml) se añadió 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida) (0,5 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 10/1) para dar 2-cloro-5-(1-metil-1-feniletoksi)-1-nitrobenzo (0,19 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3,5 ml). A la solución se le añadieron metanol (3,5 ml), bromuro de níquel (II) (11 mg) y borohidruro sódico (0,12 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,14 g).

Ejemplos de Referencia 162 a 166

- 15 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 162 a 166 descritos en la Tabla 21 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 161 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 167 a 308

- 20 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 167 a 308 descritos en las Tablas 22 a 41 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 13 o el Ejemplo de Referencia 21 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 309

- 25 4-Ciano-2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anilina

El 4-bromo-2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-(terc-butoxicarbonilamino)benzo se sintetizó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 78 usando 4-bromo-2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anilina en lugar de 5-bromo-2-fluoroanilina. Una mezcla de este compuesto (0,24 g) y cianuro de cobre (I) (90 mg) en N-metil-2-pirrolidona (1 ml) se agitó a 220 °C (temperatura exterior) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1-1/1) para dar el compuesto del título (54 mg).

Ejemplo de Referencia 310

- 40 4-Fluoro-3-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anilina

Una suspensión de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (0,19 g), bromuro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo (0,6 g) y carbonato potásico (0,5 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se le añadieron metanol (3 ml), agua (3 ml) e hidróxido de litio-monohidrato (0,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (15 ml), y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 4/1), se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar ácido 4-fluoro-3-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)benzoico (0,31 g). Este material se disolvió en 1,4-dioxano (4 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (0,41 ml) y difenilfosforil azida (0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1-1/1) para dar el producto en bruto. Al producto en bruto se le añadió cloruro de metileno, y el material insoluble se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (70 mg).

Ejemplos de Referencia 311 a 321

- 65 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 311 a 321 descritos en las Tablas 41 a 43 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 13 o el Ejemplo de Referencia 21 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 322

El compuesto del Ejemplo de Referencia 322 descrito en la Tabla 43 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 160 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplos de Referencia 323 a 324

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 323 a 324 descritos en la Tabla 43 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 161 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 325

2,3-Difluoro-6-metoxifenol

A una solución de 2,3-difluoro-6-metoxibenzaldehído (2,58 g) en cloruro de metileno (45 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (5,97 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 10% de sulfito sódico, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml)-metanol (7,5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 3,75 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 2/3) y cromatografía en columna sobre gel de sílice aminopropilado (eluyente: acetato de etilo/metanol = 9/1-3/2) sucesivamente para dar el compuesto del título (1,7 g).

Ejemplo de Referencia 326

El compuesto del Ejemplo de Referencia 326 descrito en la Tabla 43 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 325 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 327

2,4-Difluoro-5-nitrobencil alcohol

A una solución de 2,4-difluorobenzaldehído (2,27 g) en cloruro de metileno (6 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (6 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió ácido nítrico fumante (1 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. A la mezcla se le añadió agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 2,4-difluoro-5-nitrobenzaldehído (2,63 g). El 2,4-difluoro-5-nitrobenzaldehído obtenido (1 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). A la solución se le añadió borohidruro sódico (0,3 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,76 g).

Ejemplo de Referencia 328

El compuesto del Ejemplo de Referencia 328 descrito en la Tabla 43 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 327 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplos de Referencia 329 a 331

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 329 a 331 descritos en la Tabla 44 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21 usando 2,3-difluoro-6-metoxifenol o 2,3-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenol y 4-fluoro-3-nitrobencil alcohol o 2,4-difluoro-5-nitrobencil alcohol o 4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobencil alcohol en lugar de 4-fluoro-3-nitrofenol y 1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-etanol, respectivamente.

Ejemplo de Referencia 332

2,3-Difluoro-6-(2-metoxietoxi)anilina

A una suspensión de 3,4-difluorofenol (1,43 g) y carbonato de cesio (4,89 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió bromuro de 2-metoxietilo (0,94 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con 1 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (39 ml). A la solución se le añadió n-butil litio (2,64 mol/l de una solución de n-hexano, 3, 25 ml) a -78 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió hielo seco (10 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 2 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar ácido 2,3-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoico (1,48 g). El ácido 2,3-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzoico obtenido (0,5 g) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (0,45 ml) y difenilfosforil azida (0,61 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió etanol (0,99 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. A una suspensión del residuo en etanol (10 ml) se le añadieron 5 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (4,3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (75 mg).

Ejemplo de Referencia 333

El compuesto del Ejemplo de Referencia 333 descrito en la Tabla 44 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 332 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 334

2-Fluoro-5-[N-(2,6-difluorofenil)-N-metilamino]metil-4-metoxianilina

A una solución de 4-fluoro-2-metoxi-5-nitrobenzil alcohol (0,3 g) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,31 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml)-etanol (2 ml). A la solución se le añadieron una cantidad catalítica de yoduro sódico y 2,6-difluoroanilina (0,45 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 2/3) para dar 5-fluoro-2-[N-(2,6-difluorofenil)amino]metil-4-nitroanisol (0,41 g). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadió hidruro sódico (55%, 84 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yodometano (0,096 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 5-fluoro-2-[N-(2,6-difluorofenil)-N-metil-amino]metil-4-nitroanisol (0,17 g). Este material se disolvió en metanol (3 ml)-tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadieron bromuro de níquel (II) (5 mg) y borohidruro sódico (52 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 3/2) para dar el compuesto del título (0,12 g).

Ejemplo de Referencia 335

El compuesto del Ejemplo de Referencia 335 descrito en la Tabla 44 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 334 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo de Referencia 336

2-Fluoro-5-[N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metilamino]-metilanilina

A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (1,57 g) en cloruro de metileno (25 ml) se le añadieron N,N-dimetilformamida (0,005 ml) y cloruro de oxalilo (4,32 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución del residuo en tetrahidrofurano

(5 ml) a una suspensión de 2-fluoro-6-metoxianilina (1,2 g) e hidrogenocarbonato sódico (2,14 g) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en cloruro de metileno, se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar 4-fluoro-3-nitro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)benzamida (1,1 g). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (12 ml). A la solución se le añadieron hidruro sódico (55%, 172 mg) y yodometano (0,76 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-fluoro-3-nitro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metilbenzamida (1,15 g). El 4-fluoro-3-nitro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metilbenzamida obtenido (0,3 g) se disolvió en metanol (10 ml)-tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se le añadieron bromuro de níquel (II) (10 mg) y borohidruro sódico (0,11 g) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 3-amino-4-fluoro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metilbenzamida (0,27 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). A la solución se le añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (1 mol/l de una solución de tetrahidrofurano, 3,3 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se vertió en a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,11 g).

Ejemplos de Referencia 337 a 340

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 337 a 340 descritos en la Tabla 45 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 336 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 341 a 342

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 341 a 342 descritos en la Tabla 45 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 325 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 343 a 344

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 343 a 344 descritos en la Tabla 45 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 21 usando 2,3-difluoro-6-(2-etoxietoxi)-fenol o 2,3-difluoro-6-[2-(terc-butildimetilsililo)-etoxi]fenol y 4-fluoro-3-nitrobencil alcohol en lugar de 4-fluoro-3-nitrofenol y 1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-etanol, respectivamente.

Ejemplo de Referencia 345

Ácido 4-fluoro-3-nitro-2-metoxibenzoico

Al ácido 4-fluoro-2-metoxibenzoico (0,96 g) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (6 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió ácido nítrico concentrado (0,6 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadió un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1), y el material insoluble se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,78 g).

Ejemplo de Referencia 346

El compuesto del Ejemplo de Referencia 346 descrito en la Tabla 46 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 336 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 1

5-Metoxicarbonil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión de clorhidrato de 4-aminotiofeno-2,3-dicarboxilato de dimetilo (0,5 g) y trietilamina (0,84 ml) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de trifosgeno (0,41 g) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida.

El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). La solución se añadió a una solución de 2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)anilina (0,64 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,49 g) en tetrahidrofurano (8 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (15 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 1,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,65 g).

Ejemplos 2 a 21

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 21 descritos en las Tablas 47 a 49 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida correspondientes. Sin embargo, en el caso del Ejemplo 6, se usaron etanol y etóxido sódico en lugar de metanol y metóxido sódico, respectivamente.

Ejemplo 22

5-Carboxi-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il-sulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 5-metoxycarbonil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,2 g) en metanol (12 ml)-tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidróxido de litio-monohidrato (0,16 g), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,18 g).

Ejemplos 23 a 29

Los compuestos de los Ejemplos 23 a 29 descritos en las Tablas 50 a 51 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 22 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 30

5-Carbamoil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il-sulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 5-carboxi-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (14 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 28% de amoníaco (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (13 mg).

Ejemplo 31

5-Metilcarbamoil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 30 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo 32

5-(1-Hidroxil-1-metiletil)-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 5-metoxycarbonil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,1 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió yoduro de metilmagnesio (3 mol/l de una solución de éter dietílico, 0,19 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (85 mg).

Ejemplo 33

5-Hidroximetil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 5-metoxycarbonil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,2 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,01 mol/l de una solución de tolueno, 1,5 ml) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,11 g).

Ejemplo 34

5-Formil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il-sulfonil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una solución de 5-hidroxiacetil-3-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (77 mg) en N,N-dimetilformamida (2,1 ml) se le añadió dióxido de manganeso (IV) (0, 77 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (32 mg).

Ejemplo 35

5-Metoxycarbonil-3-{2-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]fenil}tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una mezcla de clorhidrato de 4-aminotiofeno-2,3-dicarboxilato de dimetilo (90 mg) y trietilamina (0,15 ml) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió una solución de trifosgeno (74 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). La solución se añadió a una solución de 2-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]anilina (0,1 g) y 4-dimetilaminopiridina (88 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,21 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título (0,14 g).

Ejemplos 36 a 47

Los compuestos de los Ejemplos 36 a 47 descritos en las Tablas 52 a 53 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 48

5-Carboxi-3-{2-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]fenil}tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una mezcla de 5-metoxycarbonil-3-{2-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etoxi]fenil}tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,12 g) y metanol (3 ml) se le añadió hidróxido de litio-monohidrato (99 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de 1 mol/l de ácido clorhídrico, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,11 g).

Ejemplos 49 a 60

Los compuestos de los Ejemplos 49 a 60 descritos en las Tablas 53 a 55 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 48 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 61 a 65

Los compuestos de los Ejemplos 61 a 65 descritos en la Tabla 55 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 66 a 70

Los compuestos de los Ejemplos 66 a 70 descritos en las Tablas 55 a 56 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 48 o el Ejemplo 93 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 71

El compuesto del Ejemplo 71 descrito en la Tabla 56 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando el material de partida correspondiente.

5

Ejemplo 72

5-Metoxycarbonil-3-[3-(1-feniletilsulfinil)fenil]-tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 10 A una solución de 5-metoxycarbonil-3-[3-(1-fenil-etiltio)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (50 mg) en acetona (3 ml)-agua (0,6 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (24 mg) y OXONE (marca registrada) (84 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol, se
- 15 recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (45 mg).

Ejemplo 73

5-Metoxycarbonil-3-[3-(1-feniletilsulfinil)fenil]-tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H, 3H)-diona

20

- A una solución de 5-metoxycarbonil-3-[3-(1-fenil-etiltio)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (50 mg) en acetona (3 ml)-agua (0,6 ml) se le añadieron hidrogenocarbonato sódico (77 mg) y OXONE (marca registrada) (0,28 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre
- 25 sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol, se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (48 mg).

Ejemplos 74 a 76

- 30 Los compuestos de los Ejemplos 74 a 76 descritos en las Tablas 56 a 57 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 77

- 35 El compuesto del Ejemplo 77 descrito en la Tabla 57 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 73 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplo 78

- 40 El compuesto del Ejemplo 78 descrito en la Tabla 57 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 79 a 82

- 45 Los compuestos de los Ejemplos 79 a 82 descritos en la Tabla 57 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 48 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 83

- 50 El compuesto del Ejemplo 83 descrito en la Tabla 58 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 73 y el Ejemplo 48 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 84 a 87

- 55 Los compuestos de los Ejemplos 84 a 87 descritos en la Tabla 58 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 48 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 88

- 60 El compuesto del Ejemplo 88 descrito en la Tabla 58 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 73 y el Ejemplo 48 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 89 a 92

- 65 Los compuestos de los Ejemplos 89 a 92 descritos en las Tablas 58 a 59 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 93

5-Carboxi-3-[2-fluoro-5-(N-metil-N-fenilcarbamoil)-fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- 5 Una mezcla de 5-metoxycarbonil-3-[2-fluoro-5-(N-metil-N-fenilcarbamoil)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,18 g) e hidróxido de litio-monohidrato (0,17 g) en tetrahidrofurano (6 ml)-metanol (3 ml)-agua (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloruro de metileno/metanol = 8/1) para dar el compuesto del título (0,12 g).
- 10

Ejemplo 94

- 15 El compuesto del Ejemplo 94 descrito en la Tabla 59 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 y el Ejemplo 93 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 95 a 97

- 20 Los compuestos de los Ejemplos 95 a 97 descritos en la Tabla 59 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 93 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 98 a 100

- 25 Los compuestos de los Ejemplos 98 a 100 descritos en las Tablas 59 a 60 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 101 a 103

- 30 Los compuestos de los Ejemplos 101 a 103 descritos en la Tabla 60 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 48 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 104 a 108

- 35 Los compuestos de los Ejemplos 104 a 108 descritos en la Tabla 61 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 109 a 201

- 40 Los compuestos de los Ejemplos 109 a 201 descritos en las Tablas 61 a 74 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 48 o el Ejemplo 93 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 202

- 45 5-Carboxi-3-[2-fluoro-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)-fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

- Se obtuvo 5-metoxycarbonil-3-[2-fluoro-5-(1-metil-1-feniletiltio)fenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 usando 2-fluoro-5-(1-metil-1-feniletiltio)anilina en lugar de 2-fluoro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-etoxi]anilina. Este compuesto (0,1 g) se disolvió en cloruro de metileno (2 ml). A la solución se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (92 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. A la mezcla se le añadió 1 mol/l una solución acuosa de tiosulfato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/2) para dar 5-metoxycarbonil-3-[2-fluoro-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,1 g). El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 93 usando la 5-metoxycarbonil-3-[2-fluoro-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona obtenida en lugar de 5-metoxycarbonil-3-[2-fluoro-5-(N-metil-N-fenilcarbamoil)fenil]tieno-[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona.
- 50
- 55

- 60 Ejemplos 203 a 232

Los compuestos de los Ejemplos 203 a 232 descritos en las Tablas 75 a 79 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 202 usando los materiales de partida correspondientes.

- 65 Ejemplo 233

5-Carboxi-3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión de clorhidrato de 4-aminotiofeno-2,3-dicarboxilato de dimetilo (0,13 g) y trietilamina (0,21 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió trifosgeno (99 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). La solución se añadió a una solución de 2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxianilina (0,16 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 días. La mezcla de reacción se pasó a través de IST ISOLUTE SCX y se eluyó con acetato de etilo. El eluato se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,29 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Una mezcla del residuo e hidróxido de litio-monohidrato (0,21 g) en tetrahidrofurano (4 ml)-metanol (2 ml)-agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2-acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,13 g).

Ejemplos 234 a 391

Los compuestos de los Ejemplos 234 a 391 descritos en las Tablas 79 a 102 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 233 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 392

El compuesto del Ejemplo 392 descrito en la Tabla 102 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 35 y el Ejemplo 33 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 393 a 395

Los compuestos de los Ejemplos 393 a 395 descritos en la Tabla 102 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 30 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 396

5-Carboxi-3-{2-fluoro-5-[2,3-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)-benciloxi]fenil}tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión de clorhidrato de 4-aminotiofeno-2,3-dicarboxilato de dimetilo (0,11 g) y trietilamina (0,19 ml) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió trifosgeno (84 mg) en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). La solución se añadió a una solución de 2-fluoro-5-{2,3-difluoro-6-[2-(terc-butildimetilsililoxi)etoxi]benciloxi}anilina (0,17 g) y 4-dimetilaminopiridina (99 mg) en tetrahidrofurano (4 ml), y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se pasó a través de IST ISOLUTE SCX y se eluyó con acetato de etilo. El eluato se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (4 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% de metanol, 0,23 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). A la solución se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (1 mol/l de una solución de tetrahidrofurano, 1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con 1 mol/l de ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Una mezcla del residuo e hidróxido de litio-monohidrato (0,17 g) en tetrahidrofurano (5 ml)-metanol (2,5 ml)-agua (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,13 g).

Ejemplos 397 a 410

Los compuestos de los Ejemplos 397 a 410 descritos en las Tablas 102 a 104 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 396 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 411 a 416

Los compuestos de los Ejemplos 411 a 416 descritos en las Tablas 104 a 105 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 233 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 417

5-Etoxicarbonil-3-{2-fluoro-5-[2,3-difluoro-6-(2-hidroxi-etoxi)benciloxi]fenil}tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión de 5-carboxi-3-{2-fluoro-5-[2,3-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)benciloxi]fenil}tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (0,65 g) en etanol (10 ml)-tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico-monohidrato (24 mg), y la mezcla se agitó a 90 °C (temperatura exterior) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2-1/4) para dar el compuesto del título (0,39 g).

Ejemplo 418

5-Etoxicarbonil-3-{5-[6-[2-(etoxicarboniloxi)etoxi]-2,3-difluorobenciloxi]-2-fluorofenil}tieno[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona

A una suspensión de 5-etoxicarbonil-3-{2-fluoro-5-[2,3-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)benciloxi]fenil}tieno[3,4-d]-pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (80 mg) en acetato de etilo (2 ml) se le añadieron piridina (0,036 ml) y cloroformiato de etilo (0,021 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l de ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título (38 mg).

Ejemplo 419

El compuesto del Ejemplo 419 descrito en la Tabla 106 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 418 usando el material de partida correspondiente.

Ejemplos 420 a 426

Los compuestos de los Ejemplos 420 a 426 descritos en las Tablas 106 a 107 se obtuvieron de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 233 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 427

El compuesto del Ejemplo 427 descrito en la Tabla 107 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 396 usando el material de partida correspondiente.

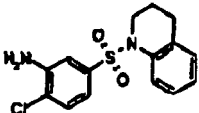
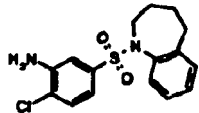
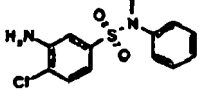
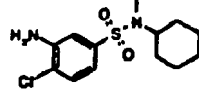
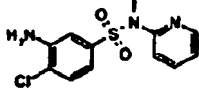
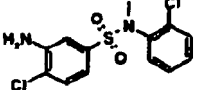
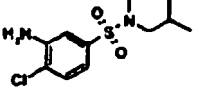
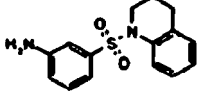
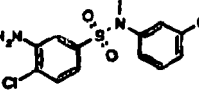
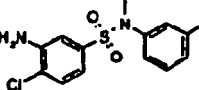
Ejemplo 428

El compuesto del Ejemplo 428 descrito en la Tabla 107 se obtuvo de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 233 usando el material de partida correspondiente.

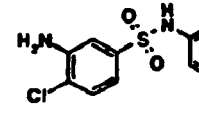
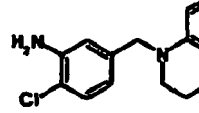
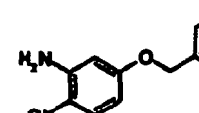
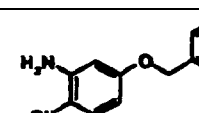
Las Tablas 1 a 46 y las Tablas 47 a 107 muestran la estructura química y los datos de ¹H RMN de los compuestos anteriores de los Ejemplos de Referencia 1 a 346 y los Ejemplos 1 a 428, respectivamente.

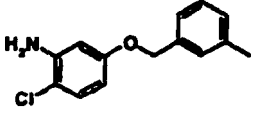
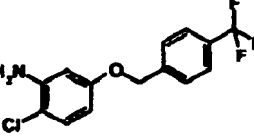
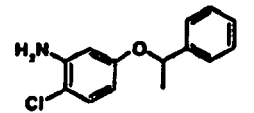
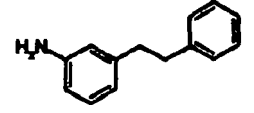
Las abreviaturas en estas Tablas: "Ref. N°", "Ej. N°", "Estruct." y "Disolv.", representan el número del Ejemplo de Referencia, el número de Ejemplo, la estructura química y el disolvente de medición de la ¹H RMN, respectivamente.

[Tabla 1]

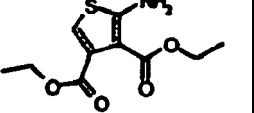
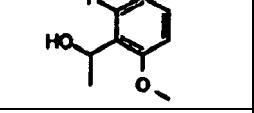
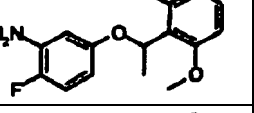
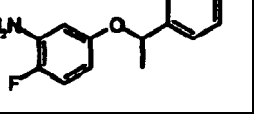
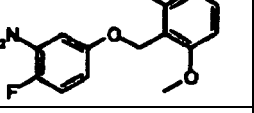
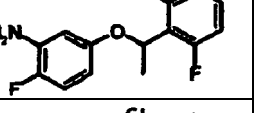
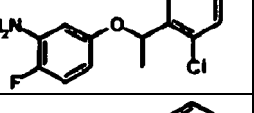
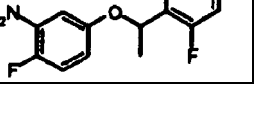
Ref. N°	Estruct.	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm:
1		1,6-1,75 (2H, m), 2,49 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,75,3,85 (2H, m), 4,2 (2H, s a), 6,8-6,9 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,0-7,3 (4H, m), 7,7-7,8 (1H, m)
2		1,5-1,65 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 3,55-3,85 (2H, m), 4,22 (2H, s a), 7,0-7,05 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz)
3		3,18 (3H, s), 4,22 (2H, s a), 6,8-6,85 (1H, m), 6,9 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (4H, m)
4		0,9-1,1 (1H, m), 1,2-1,4 (4H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,74 (3H, s), 3,65-3,8 (1H, m), 4,28 (2H, s a), 7,05-7,1 (1H, m), 7,2 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz)
5		3,28 (3H, s), 4,22 (2H, s a), 6,8-6,85 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,1-7,15 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,6-7,75 (2H, m), 8,25-8,35 (1H, m)
6		3,21 (3H, s), 4,26 (2H, s a), 7,05-7,1 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,4-7,45 (1H, m)
7		0,94 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,8-1,9 (1H, m), 2,7 (3H, s), 2,74 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,32 (2H, s a), 7,0-7,1 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz)
8		1,6-1,75 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,7-3,85 (4H, m), 6,75-6,8 (1H, m), 6,85-7,25 (6H, m), 7,7-7,8 (1H, m)
9		3,16 (3H, s), 4,26 (2H, s a), 6,8-6,85 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,0-7,30 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz)
10		2,32 (3H, s), 3,16 (3H, s), 4,22 (2H, s a), 6,8-6,9 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95-7,25 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz)

[Tabla 2]

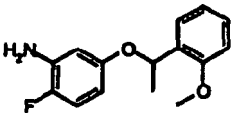
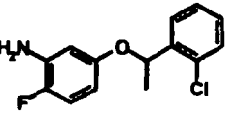
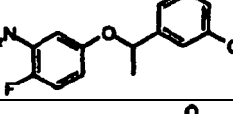
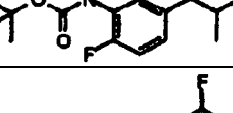
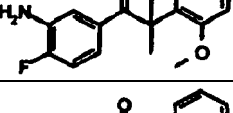
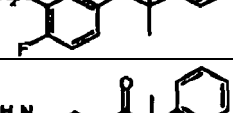
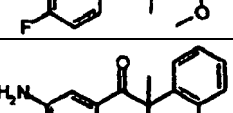
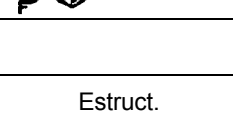
Ref. N°	Estruct.	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm:
11		4,26 (2H, s a), 6,7-6,9 (1H, m), 7,0-7,3 (8H, m)
12		1,95-2,05 (2H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,25-3,4 (2H, m), 4,0 (2H, s a), 4,34 (2H, s), 6,4-6,5 (1H, m), 6,55-6,7 (3H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
13		4,02 (2H, s a), 5,0 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,45 (5H, m)
14		2,36 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 4,97 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,35-7,4 (1H, m)

Ref. N°	Estruct.	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm:
15		2,37 (3H, s), 4,02 (2H, s a), 4,96 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,1-7,3 (5H, m)
16		4,04 (2H, s a), 5,06 (2H, s), 6,3-6,4 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz)
17		1,6 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,93 (2H, s a), 5,15-5,25 (1H, m), 6,15-6,3 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
18		2,75-2,95 (4H, m), 6,5-6,65 (3H, m), 7,05-7,35 (6H, m)

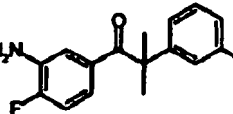
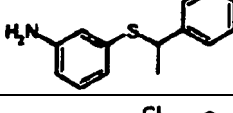
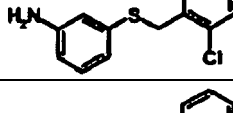
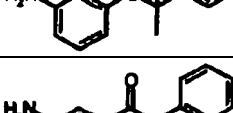
[Tabla 3]

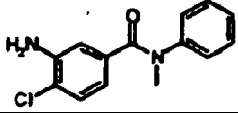
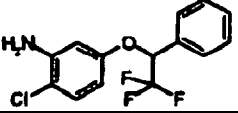
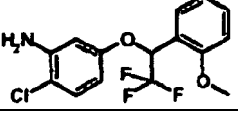
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
19		(CDCl ₃) 1,25-1,4 (6H, m), 4,2-4,35 (4H, m), 5,95 (2H, s), 6,6 (1H, s)
20		(CDCl ₃) 1,56 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,32 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,89 (3H, s), 5,2-5,3 (1H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
21		(CDCl ₃) 1,69 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,6 (2H, s a), 3,88 (3H, s), 5,73 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,15-6,25 (1H, m), 6,36 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,7 Hz), 6,55-6,7 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 9,0 Hz), 7,1-7,2 (1H, m)
22		(CDCl ₃) 1,59 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,62 (2H, s a), 5,18 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,1-6,2 (1H, m), 6,3 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 2,4 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m)
23		(CDCl ₃) 3,69 (2H, s a), 3,86 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,44 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 3,1 Hz), 6,65-6,8 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 8,9 Hz), 7,25-7,35 (1H, m)
24		(CDCl ₃) 1,73 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,64 (2H, s a), 5,62 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,15-6,25 (1H, m), 6,36 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 2,7 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
25		(CDCl ₃) 1,74 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,63 (2H, s a), 5,93 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,1-6,2 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 2,6 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 9,1 Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
26		(CDCl ₃) 1,6 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,64 (2H, s a), 5,52 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,1-6,2 (1H, m), 6,3 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 2,9 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 9,1 Hz), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,3 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m)

[Tabla 4]

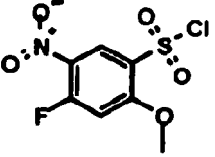
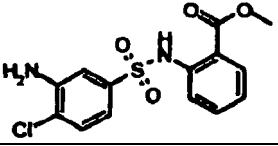
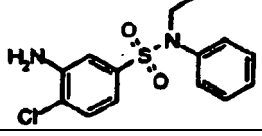
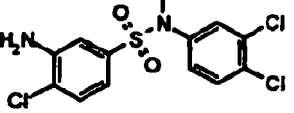
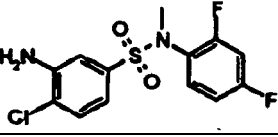
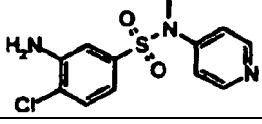
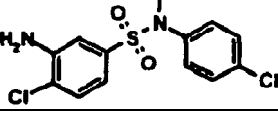
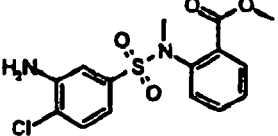
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm:}$
27		(CDCl ₃) 1,53 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,6 (2H, s a), 3,88 (3H, s), 5,57 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,05-6,15 (1H, m), 6,29 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 3,0 Hz), 6,7-6,95 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
28		(CDCl ₃) 1,58 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,63 (2H, s a), 5,57 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,05-6,15 (1H, m), 6,25 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,7 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 9,1 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 1,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,6 Hz)
29		(CDCl ₃) 1,57 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,64 (2H, s a), 5,14 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,05-6,15 (1H, m), 6,29 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 8,8 Hz), 7,15-7,35 (4H, m)
30		(CDCl ₃) 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,55 (9H, s), 3,5-3,6 (1H, m), 6,74 (1H, s a), 7,1-7,2 (1H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 8,65-8,8 (1H, m)
31		(CDCl ₃) 1,57 (6H, s), 3,38 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,7 Hz), 6,65-6,75 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m)
32		(CDCl ₃) 1,58 (6H, s), 3,5-3,8 (2H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz), 7,2-7,4 (5H, m)
33		(CDCl ₃) 1,58 (6H, s), 3,41 (3H, s), 3,5-3,7 (2H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,4 Hz)
34		(CDCl ₃) 1,63 (6H, s), 3,6-3,75 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,8-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m)

[Tabla 5]

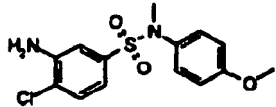
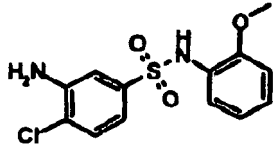
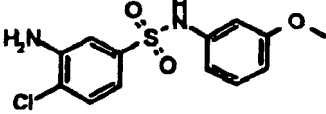
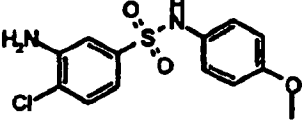
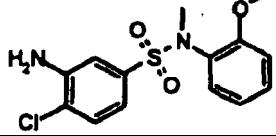
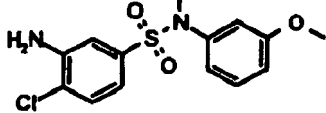
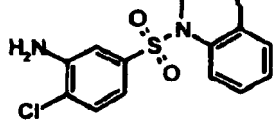
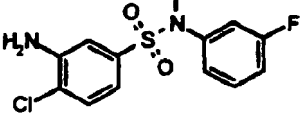
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm:}$
35		(CDCl ₃) 1,57 (6H, s), 3,6-3,75 (2H, m), 6,7-7,35 (7H, m)
36		(DMSO-d ₆) 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,47 (1H, c, J = 7,0 Hz), 5,11 (2H, s), 6,35-6,5 (2H, m), 6,55-6,6 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,15-7,4 (5H, m)
37		(DMSO-d ₆) 4,33 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,4-6,55 (2H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45-7,5 (2H, m)
38		(DMSO-d ₆) 1,61 (6H, s), 5,07 (2H, s), 6,27 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 0,7 Hz), 6,45-6,6 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m)
39		(CDCl ₃) 3,47 (3H, s), 3,64 (2H, s a), 6,45-6,55 (1H, m), 6,7 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 8,6 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,0-7,05 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
40		(CDCl ₃) 3,47 (3H, s), 3,98 (2H, s a), 6,4-6,5 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
41		(CDCl ₃) 4,0 (2H, s a), 5,3 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,15-6,25 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,35-7,55 (5H, m)
42		(CDCl ₃) 3,92 (3H, s), 3,99 (2H, s a), 5,95 (1H, c, J = 6,2 Hz), 6,15-6,25 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,9-7,1 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,7 Hz)

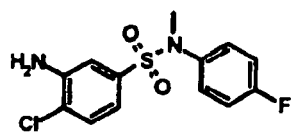
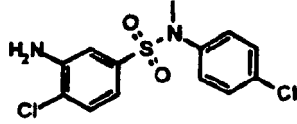
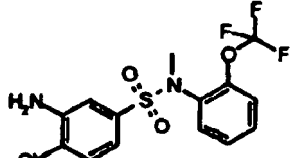
[Tabla 6]

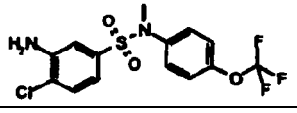
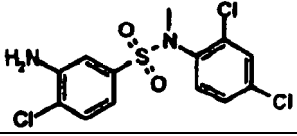
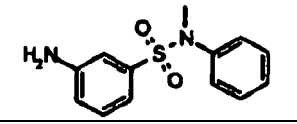
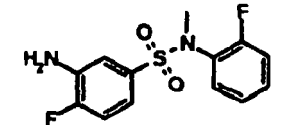
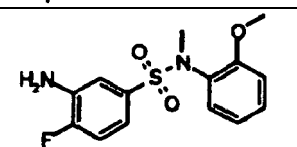
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
43		(CDCl ₃) 4,18 (3H, s), 7,0 (1H, d, J = 11,8 Hz), 8,83 (1H, d, J = 7,8 Hz)
44		(CDCl ₃) 3,88 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,15 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,25-7,3 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,65-7,7 (1H, m), 7,9-7,95 (1H, m), 10,61 (1H, s)
45		(CDCl ₃) 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,6 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,23 (2H, s), 6,89 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05-7,1 (2H, m), 7,25-7,4 (4H, m)
46		(CDCl ₃) 3,14 (3H, s), 4,29 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz)
47		(CDCl ₃) 3,15-3,25 (3H, m), 4,29 (2H, s), 6,75-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,25-7,4 (2H, m)
48		(CDCl ₃) 3,23 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,5-8,55 (2H, m)
49		(CDCl ₃) 3,15 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 6,9 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,05-7,1 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m)
50		(CDCl ₃) 3,28 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,25 (2H, s a), 6,9-7,05 (3H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,8-7,9 (1H, m)

[Tabla 7]

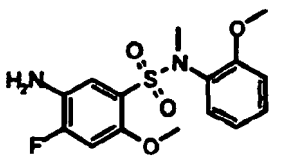
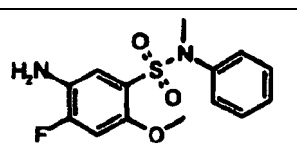
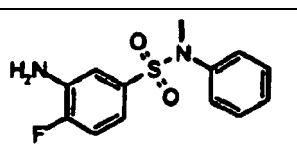
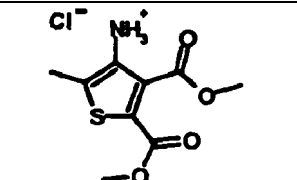
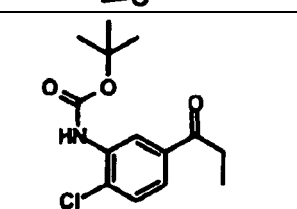
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
51		(CDCl ₃) 3,15 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,8-6,9 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,0-7,05 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz)
52		(CDCl ₃) 3,75 (3H, s), 4,27 (2H, s), 6,55-6,7 (3H, m), 6,74 (1H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,9 Hz)
53		(CDCl ₃) 3,67 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,75-6,8 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,5 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 1,6 Hz)
54		(CDCl ₃) 3,77 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 6,9-7,0 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,0 Hz)
55		(CDCl ₃) 3,2 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,21 (2H, s a), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,25-7,35 (3H, m)
56		(CDCl ₃) 3,16 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3 (1H, d, J = 8,1 Hz)
57		(CDCl ₃) 3,2-3,25 (3H, m), 4,26 (2H, s a), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,15 (1H, m), 7,25-7,35 (3H, m)
58		(CDCl ₃) 3,17 (3H, s), 4,25 (2H, s a), 6,83 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 6,85-7,05 (4H, m), 7,2-7,35 (2H, m)

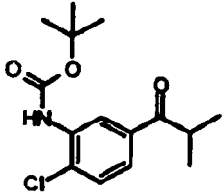
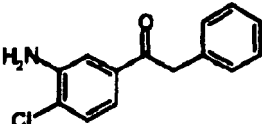
[Tabla 8]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
59		(CDCl ₃) 3,15 (3H, s), 4,27 (2H, s a), 6,82 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,2 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz)
60		(CDCl ₃) 3,15 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 6,9 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,05-7,1 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m)
61		(CDCl ₃) 3,18 (3H, s), 4,25 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,1 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,2-7,4 (5H, m)

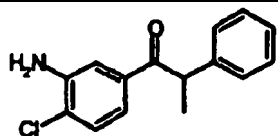
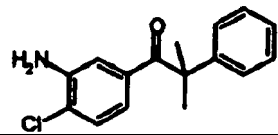
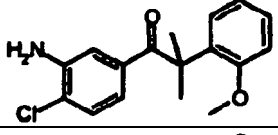
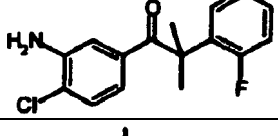
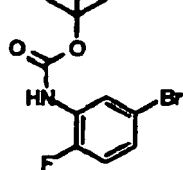
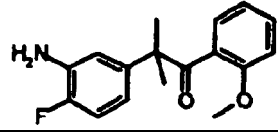
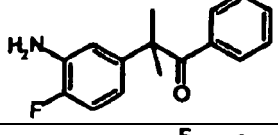
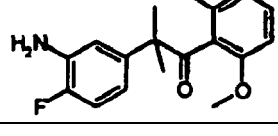
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
62		(CDCl ₃) 3,17 (3H, s), 4,24 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,1-7,2 (4H, m), 7,3-7,35 (1H, m)
63		(CDCl ₃) 3,19 (3H, s), 4,29 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz)
64		(DMSO-d ₆) 3,12 (3H, s), 5,59 (2H, s), 6,5-6,6 (1H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,2-7,4 (3H, m)
65		(CDCl ₃) 3,2-3,25 (3H, m), 3,91 (2H, s a), 6,95-7,15 (5H, m), 7,2-7,35 (2H, m)
66		(CDCl ₃) 3,2 (3H, s), 3,5 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,8-6,85 (1H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 7,25-7,35 (2H, m)

[Tabla 9]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
67		(CDCl ₃) 3,33 (3H, s), 3,46 (2H, s a), 3,58 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,73 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,8-6,95 (2H, m), 7,15-7,3 (3H, m)
68		(CDCl ₃) 3,35 (3H, s), 3,51 (2H, s a), 3,7 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,15-7,3 (6H, m)
69		(CDCl ₃) 3,18 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,1-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (3H, m)
70		(DMSO-d ₆) 2,27 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,8 (3H, s)
71		(CDCl ₃) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,01 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,55-7,6 (1H, m), 8,75-8,85 (1H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
72		(CDCl ₃) 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 7,05 (1H, s a), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55-1,6 (1H, m), 8,78 (1H, s a)
73		(CDCl ₃) 4,17 (2H, s a), 4,22 (2H, s), 7,2-7,35 (7H, m), 7,35-7,4 (1H, m)

[Tabla 10]

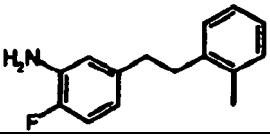
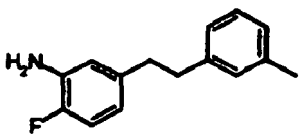
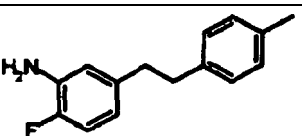
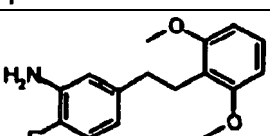
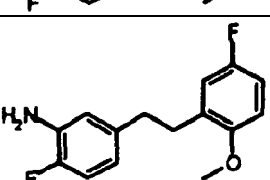
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
74		(CDCl ₃) 1,5 (6H, d, J = 7,1 Hz), 4,0-4,2 (3H, m), 7,15-7,4 (8H, m)
75		(CDCl ₃) 1,57 (6H, s), 3,98 (2H, s a), 6,65 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,2-7,4 (5H, m)
76		(CDCl ₃) 1,58 (6H, s), 3,42 (3H, s), 3,94 (2H, s a), 6,65-6,75 (1H, m), 6,8 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m)
77		(CDCl ₃) 1,63 (6H, s), 4,0 (2H, s a), 6,76 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m)
78		(CDCl ₃) 1,53 (9H, s), 6,7 (1H, s a), 6,93 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz), 7,05-7,1 (1H, m), 8,33 (1H, s a)
79		(CDCl ₃) 1,51 (6H, s), 3,5-3,9 (5H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,6-6,75 (2H, m), 6,75-6,9 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
80		(CDCl ₃) 1,54 (6H, s), 3,72 (2H, s a), 6,6-6,75 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,5-7,55 (2H, m)
81		(CDCl ₃) 1,57 (6H, s), 3,61 (3H, s), 6,55-6,65 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)

[Tabla 11]

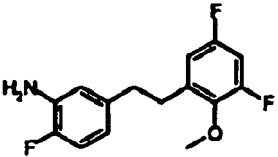
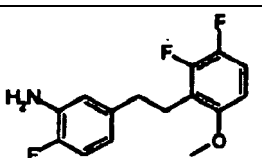
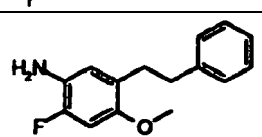
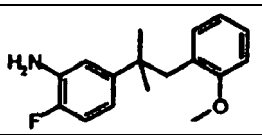
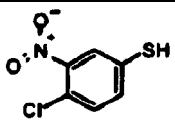
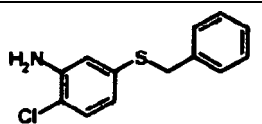
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
82		(CDCl ₃) 4,07 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,74 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,9-7,0 (3H, m), 7,2-7,35 (3H, m)
83		(CDCl ₃) 2,75-2,9 (4H, m), 3,95 (2H, s a), 6,5-6,6 (2H, m), 7,1-7,35 (6H, m)
84		(CDCl ₃) 1,53 (9H, s), 2,99 (1H, s), 6,68 (1H, s a), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 8,25-8,35 (1H, m)
85		(CDCl ₃) 3,88 (3H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
86		(CDCl ₃) 2,75-2,9 (4H, m), 3,64 (2H, s a), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,1-7,3 (5H, m)
87		(CDCl ₃) 2,7-2,8 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,63 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (3H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
88		(CDCl ₃) 2,75-2,85 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,64 (2H, s a), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,95-7,25 (4H, m)
89		(CDCl ₃) 2,7-2,9 (4H, m), 3,65 (2H, s a), 3,79 (3H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,65-6,8 (3H, m), 6,8-6,95 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m)

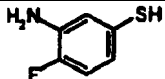
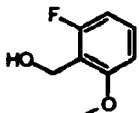
[Tabla 12]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
90		(CDCl ₃) 2,7-2,85 (4H, m), 3,55-3,75 (2H, a), 3,79 (3H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,75-6,95 (3H, m), 7,0-7,15 (2H, m)
91		(CDCl ₃) 2,75-2,9 (4H, m), 3,65 (2H, s a), 6,4-6,5 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,95 (4H, m), 7,15-7,3 (1H, m)
92		(CDCl ₃) 2,7-2,9 (4H, m), 3,65 (2H, s a), 6,4-6,5 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

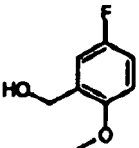
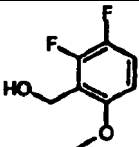
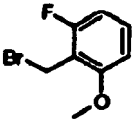
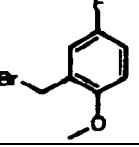
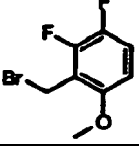
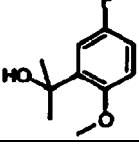
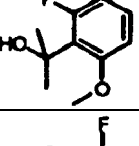
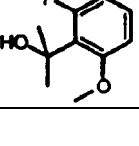
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
93		(CDCl_3) 2,3 (3H, s), 2,7-2,8 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m)
94		(CDCl_3) 2,33 (3H, s), 2,7-2,9 (4H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,1-7,25 (1H, m)
95		(CDCl_3) 2,32 (3H, s), 2,7-2,9 (4H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,95 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m)
96		(CDCl_3) 2,6-2,7 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,5-3,75 (2H, a), 3,79 (3H, s), 6,5-6,6 (3H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,13 (1H, t, $J = 8,5$ Hz)
97		(CDCl_3) 2,7-2,8 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,5-3,75 (2H, a), 3,79 (3H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7-6,9 (4H, m)

[Tabla 13]

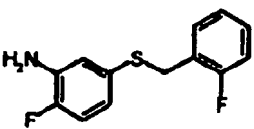
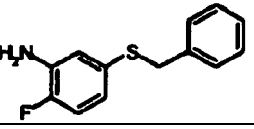
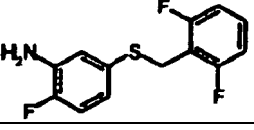
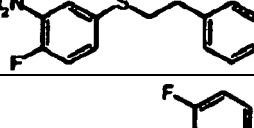
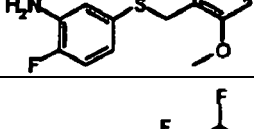
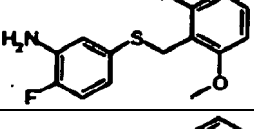
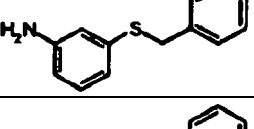
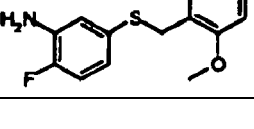
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
98		(CDCl_3) 2,7-2,8 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,5-3,9 (5H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,55-6,65 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m)
99		(CDCl_3) 2,65-2,75 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,35-3,9 (5H, m), 6,45-6,55 (2H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m)
100		(CDCl_3) 2,75-2,9 (4H, m), 3,05-3,65 (2H, a), 3,72 (3H, s), 6,5-6,65 (2H, m), 7,15-7,3 (5H, m)
101		(CDCl_3) 1,25 (6H, s), 2,86 (2H, s), 3,45-3,85 (5H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,7-6,9 (5H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
102		(DMSO-d_6) 5,8-6,8 (1H, a), 7,64 (2H, s a), 8,06 (1H, s a)
103		(DMSO-d_6) 4,15 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,5 (1H, dd, $J = 8,2$ Hz, 2,2 Hz), 6,77 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,2-7,4 (5H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
104		(CDCl ₃) 3,34 (1H, s), 3,71 (2H, s a), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7-6,75 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 8,3 Hz)
105		(CDCl ₃) 2,3 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,89 (3H, s), 4,7-4,8 (2H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,15-7,3 (1H, m)

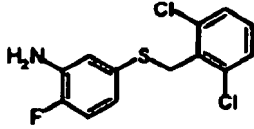
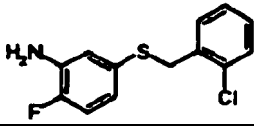
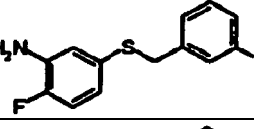
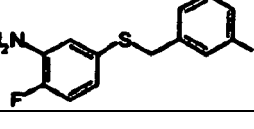
[Tabla 14]

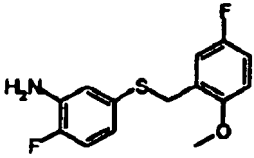
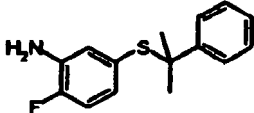
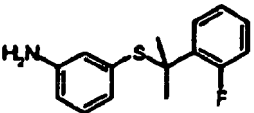
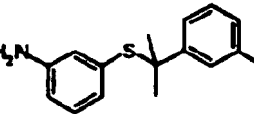
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
106		(CDCl ₃) 2,23 (1H, t, J = 6,4 Hz), 3,84 (3H, s), 4,66 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
107		(CDCl ₃) 2,35 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,75-4,8 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
108		(CDCl ₃) 3,91 (3H, s), 4,55-4,65 (2H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
109		(CDCl ₃) 3,87 (3H, s), 4,5 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
110		(CDCl ₃) 3,89 (3H, s), 4,55-4,6 (2H, m), 6,55-6,6 (1H, m), 7,0-7,15 (1H, m)
111		(CDCl ₃) 1,59 (6H, s), 3,89 (3H, s), 4,05 (1H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
112		(CDCl ₃) 1,66 (3H, s), 1,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,08 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
113		(CDCl ₃) 1,67 (3H, s), 1,68 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,04 (1H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)

[Tabla 15]

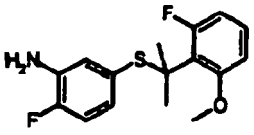
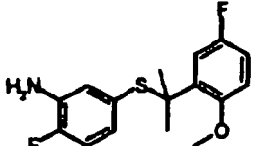
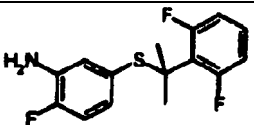
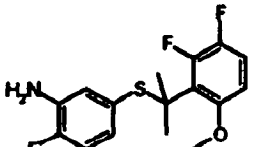
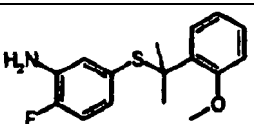
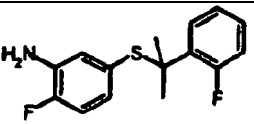
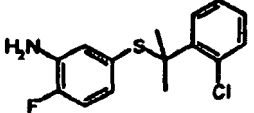
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
114		(CDCl ₃) 4,0 (2H, s), 4,33 (2H, s), 6,55-6,7 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,95-7,35 (4H, m)
115		(DMSO-d ₆) 4,1 (2H, s), 5,2 (2H, s), 6,4-6,5 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,9 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 8,6 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
116		(CDCl ₃) 3,68 (2H, s a), 4,05 (2H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 6,75-6,9 (4H, m), 7,1-7,25 (1H, m)
117		(DMSO-d ₆) 2,75-2,85 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 5,21 (2H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,15-7,35 (5H, m)
118		(CDCl ₃) 3,66 (2H, s a), 3,77 (3H, s), 4,05-4,1 (2H, m), 6,6-6,7 (2H, m), 6,7-6,75 (1H, m), 6,75-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
119		(CDCl ₃) 3,5-3,8 (5H, m), 4,05-4,1 (2H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
120		(CDCl ₃) 3,62 (2H, s a), 4,1 (2H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,7-6,75 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,35 (5H, m)
121		(CDCl ₃) 3,66 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 4,06 (2H, s), 6,65-6,7 (1H, m), 6,75 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 6,8-6,9 (3H, m), 7,1-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m)

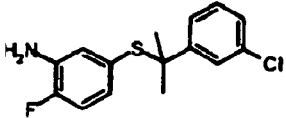
[Tabla 16]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
122		(CDCl ₃) 3,69 (2H, s), 4,32 (2H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25-7,3 (2H, m)
123		(CDCl ₃) 3,68 (2H, s), 4,12 (2H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
124		(CDCl ₃) 3,69 (2H, s), 3,96 (2H, s), 6,6-6,65 (1H, m), 6,7-6,75 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m)
125		(CDCl ₃) 3,68 (2H, s a), 3,99 (2H, s), 6,6-6,65 (1H, m), 6,7-6,75 (1H, m), 6,8-7,0 (4H, m), 7,15-7,25 (1H, m)

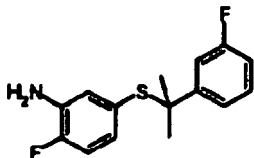
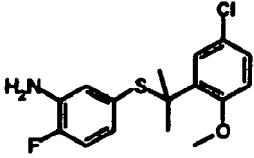
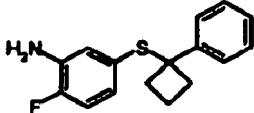
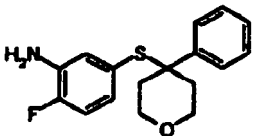
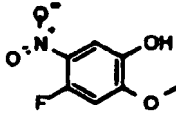
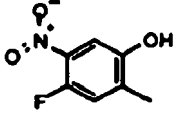
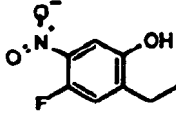
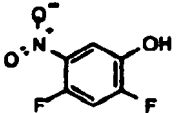
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
126		(CDCl ₃) 3,68 (2H, s a), 3,79 (3H, s), 4,01 (2H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 6,8-6,95 (3H, m)
127		(CDCl ₃) 1,67 (6H, s), 3,55 (2H, s a), 6,45-6,55 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)
128		(DMSO-d ₆) 1,66 (6H, s), 5,07 (2H, s), 6,1-6,2 (1H, m), 6,4-6,55 (2H, m), 6,75-6,9 (1H, m), 6,95-7,35 (4H, m)
129		(DMSO-d ₆) 1,61 (6H, s), 5,09 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,45-6,55 (2H, m), 6,85-6,9 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,4 (3H, m)

[Tabla 17]

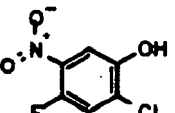
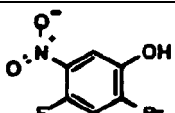
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
130		(CDCl ₃) 1,82 (3H, s), 1,83 (3H, s), 3,55 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 6,45-6,65 (3H, m), 6,65-6,8 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
131		(CDCl ₃) 1,68 (6H, s), 3,57 (2H, s a), 3,9 (3H, s), 6,4-6,55 (2H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 6,8-6,95 (2H, m)
132		(CDCl ₃) 1,8-1,85 (6H, m), 3,58 (2H, s a), 6,45-6,6 (2H, m), 6,75-6,85 (3H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
133		(CDCl ₃) 1,82 (3H, s), 1,83 (3H, s), 3,59 (2H, s a), 3,79 (3H, s), 6,4-6,5 (1H, m), 6,55-6,65 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
134		(CDCl ₃) 1,71 (6H, s), 3,54 (2H, s a), 3,92 (3H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 6,7-6,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,0-7,05 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
135		(CDCl ₃) 1,72 (6H, s), 3,55 (2H, s a), 6,45-6,5 (2H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
136		(CDCl ₃) 1,8 (6H, s), 3,52 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,4-7,45 (1H, m)

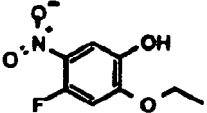
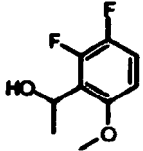
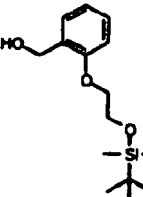
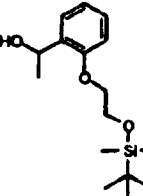
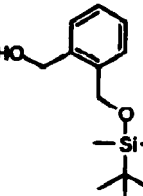
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
137		(CDCl ₃) 1,65 (6H, s), 3,6 (2H, s), 6,45-6,55 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,15-7,3 (3H, m), 7,35-7,4 (1H, m)

[Tabla 18]

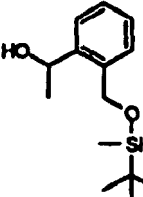
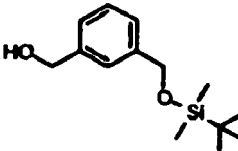
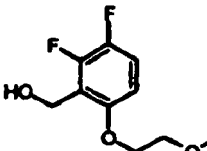
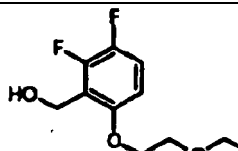
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
138		(CDCl ₃) 1,65 (6H, s), 3,58 (2H, s a), 6,45-6,55 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 8,2 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
139		(CDCl ₃) 1,67 (6H, s), 3,58 (2H, s a), 3,9 (3H, s), 6,4-6,55 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,2 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,6 Hz)
140		(CDCl ₃) 1,8-1,95 (1H, m), 2,3-2,5 (3H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,56 (2H, s), 6,35-6,5 (2H, m), 6,75-6,85 (1 H, m), 6,95-7,0 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
141		(CDCl ₃) 2,1-2,3 (4H, m), 3,51 (2H, s a), 3,65-3,75 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 6,2-6,25 (1H, m), 6,3-6,35 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,15-7,35 (5H, m)
142		(CDCl ₃) 4,0 (3H, s), 5,55 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,3 Hz)
143		(CDCl ₃) 2,32 (3H, s), 5,26 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 6,1 Hz)
144		(CDCl ₃) 1,26 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,7 (2H, c, J = 7,5 Hz), 5,99 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,8 Hz)
145		(CDCl ₃) 5,35 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 7,1 Hz)

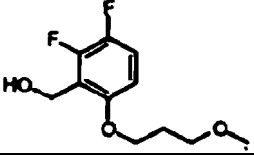
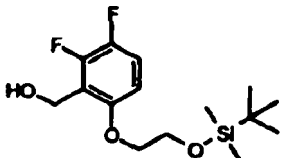
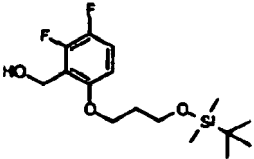
[Tabla 19]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
146		(CDCl ₃) 5,7 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,7 Hz)
147		(CDCl ₃) 5,73 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 6,7 Hz)

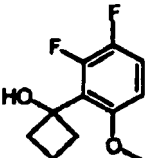
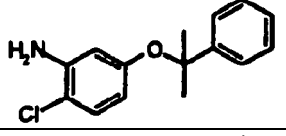
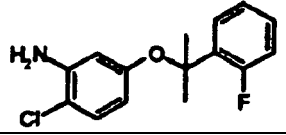
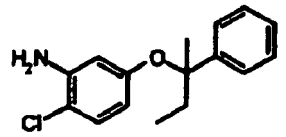
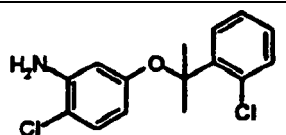
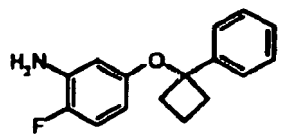
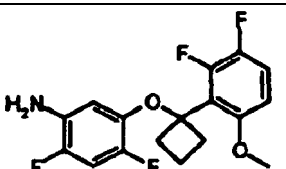
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
148		(CDCl ₃) 1,53 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,58 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,1 Hz)
149		(CDCl ₃) 1,57 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,15-5,3 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
150		(CDCl ₃) 0,1 (6H, s), 0,91 (9H, s), 3,95-4,0 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 4,68 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
151		(CDCl ₃) 0,1 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,14 (1H, d, J = 6,4 Hz), 3,95-4,0 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2,7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m)
152		(DMSO-d ₆) 0,08 (6H, s), 0,9 (9H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,74 (2H, s), 5,06 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

[Tabla 20]

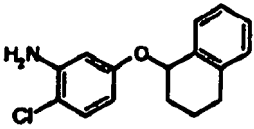
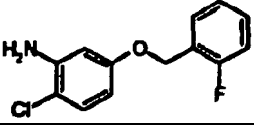
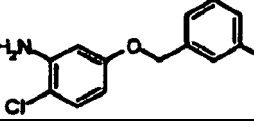
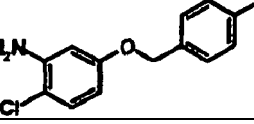
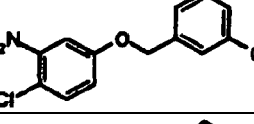
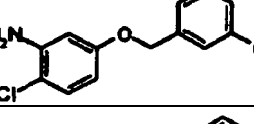
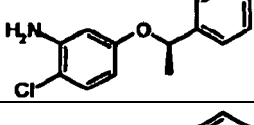
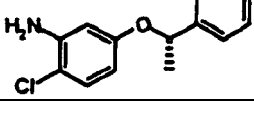
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
153		(DMSO-d ₆) 0,12 (3H, s), 0,14 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,8 (2H, s), 4,9-5,1 (2H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m)
154		(DMSO-d ₆) 0,08 (6H, s), 0,9 (9H, s), 4,48 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,7 (2H, s), 5,16 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,1-7,35 (4H, m)
155		(CDCl ₃) 3,35-3,5 (4H, m), 3,7-3,75 (2H, m), 4,15-4,2 (2H, m), 4,7-4,8 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,95-7,1 (1H, m)
156		(CDCl ₃) 1,23 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,58 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,7-3,8 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,75 (2H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,95-7,1 (1H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
157		(CDCl ₃) 2,0-2,15 (2H, m), 3,28 (1H, t, J = 7,1 Hz), 3,35 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,11 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,7-4,8 (2H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,95-7,1 (1H, m)
158		(CDCl ₃) 0,1 (6H, s), 0,91 (9H, s), 3,19 (1H, t, J = 6,9 Hz), 3,9-4,0 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 4,7-4,8 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,95-7,1 (1H, m)
159		(CDCl ₃) 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,95-2,05 (2H, m), 2,52 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,81 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,7-4,8 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)

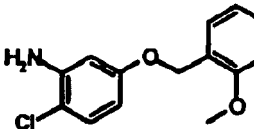
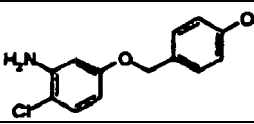
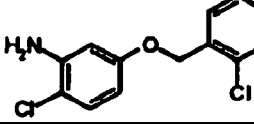
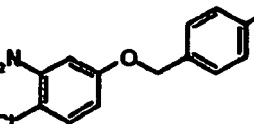
[Tabla 21]

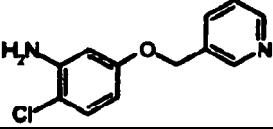
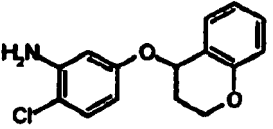
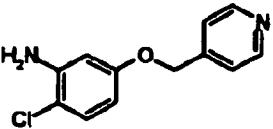
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
160		(CDCl ₃) 1,8-1,95 (1H, m), 2,25-2,5 (3H, m), 2,65-2,75 (3H, m), 3,82 (3H, s), 6,5-6,6 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
161		(CDCl ₃) 1,68 (6H, s), 3,84 (2H, s), 5,98 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 6,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m)
162		(CDCl ₃) 1,7-1,75 (6H, m), 3,89 (2H, s), 6,1 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,6 Hz), 6,23 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,95-7,15 (3H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,45-7,5 (1H, m)
163		(DMSO-d ₆) 0,78 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,59 (3H, s), 1,8-2,0 (2H, m), 5,16 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,9 Hz), 6,21 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (4H, m)
164		(DMSO-d ₆) 1,76 (6H, s), 5,16 (2H, s), 5,7-5,8 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,25-7,45 (3H, m), 7,5-7,6 (1H, m)
165		(CDCl ₃) 1,8-2,1 (2H, m), 2,5-2,7 (4H, m), 3,56 (2H, s a), 5,8-5,9 (1H, m), 6,05-6,1 (1H, m), 6,65-6,7 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m)
166		(CDCl ₃) 1,85-1,95 (1H, m), 2,35-2,5 (1H, m), 2,6-2,85 (4H, m), 3,36 (2H, s a), 3,71 (3H, s), 6,05-6,15 (1H, m), 6,5-6,55 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)

[Tabla 22]

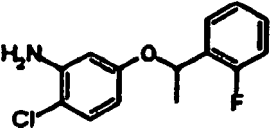
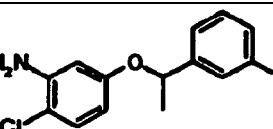
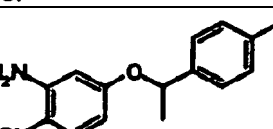
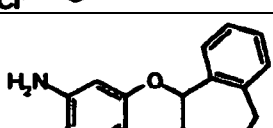
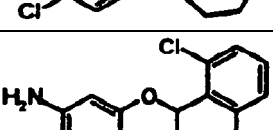
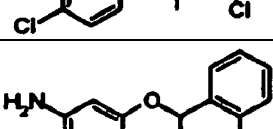
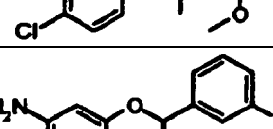
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
167		(CDCl ₃) 1,7-1,85 (1H, m), 1,9-2,2 (3H, m), 2,7-2,95 (2H, m), 4,0 (2H, s a), 5,2-5,3 (1H, m), 6,35-6,45 (2H, m), 7,1-7,4 (5H, m)
168		(CDCl ₃) 4,01 (2H, s a), 5,07 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,0-7,5 (5H, m)
169		(CDCl ₃) 4,04 (2H, s a), 5,0 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
170		(CDCl ₃) 4,03 (2H, s a), 4,95 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35-7,4 (2H, m)
171		(CDCl ₃) 4,04 (2H, s a), 4,98 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,35 (3H, m), 7,41 (1H, s)
172		(CDCl ₃) 3,82 (3H, s), 4,02 (2H, s a), 4,98 (2H, s), 6,34 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz), 6,39 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,8-6,9 (1H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,35 (1H, m)
173		(CDCl ₃) 1,6 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,33 (2H, s a), 5,15-5,25 (1H, m), 6,15-6,3 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
174		(CDCl ₃) 1,6 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,93 (2H, s a), 5,15-5,25 (1H, m), 6,15-6,3 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)

[Tabla 23]

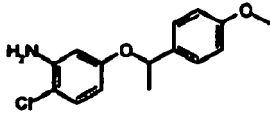
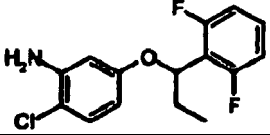
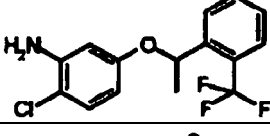
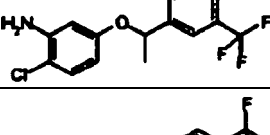
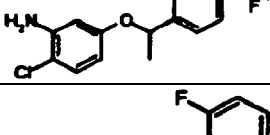
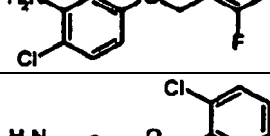
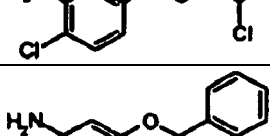
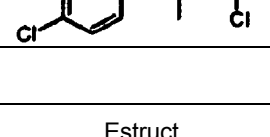
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
175		(CDCl ₃) 3,86 (3H, s), 4,01 (2H, s a), 5,05 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
176		(CDCl ₃) 3,82 (3H, s), 4,02 (2H, s a), 4,92 (2H, s), 6,34 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,3-7,35 (2H, m)
177		(CDCl ₃) 4,03 (2H, s a), 5,1 (2H, s), 6,35 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,4 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,4 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m)
178		(CDCl ₃) 4,02 (2H, s a), 4,96 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,3-7,4 (4H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
179		(CDCl ₃) 4,04 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,34 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,4 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,25 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65-7,75 (1H, m), 8,55-8,6 (1H, m)
180		(CDCl ₃) 2,1-2,2 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 4,05 (2H, s a), 4,2-4,35 (2H, m), 5,24 (1H, t, J = 3,6 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,2-7,3 (2H, m)
181		(CDCl ₃) 4,04 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,2-7,25 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,65-7,75 (1H, m), 8,55-8,6 (1H, m)

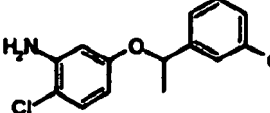
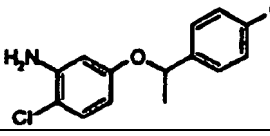
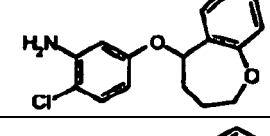
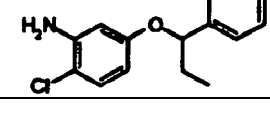
[Tabla 24]

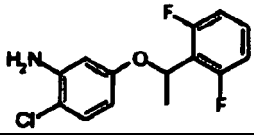
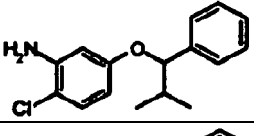
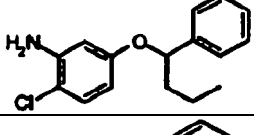
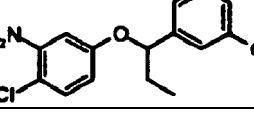
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
182		(DMSO-d ₆) 1,54 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,26 (2H, s), 5,55 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,1 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (2H, m)
183		(DMSO-d ₆) 1,5 (3H, d, J = 6,5 Hz), 5,24 (2H, s), 5,36 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,12 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m)
184		(DMSO-d ₆) 1,49 (3H, d, J = 6,2 Hz), 5,22 (2H, s), 5,35 (1H, c, J = 6,2 Hz), 6,11 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)
185		(DMSO-d ₆) 1,35-1,5 (1H, m), 1,7-1,9 (3H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 5,26 (2H, s), 5,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,16 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 6,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
186		(DMSO-d ₆) 1,66 (3H, d, J = 6,6 Hz), 5,3 (2H, s), 5,91 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,0 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,31 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m)
187		(DMSO-d ₆) 1,45 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,86 (3H, s), 5,22 (2H, s), 5,54 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,02 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,9 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,85-7,05 (3H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
188		(DMSO-d ₆) 1,49 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, s), 5,29 (1H, c, J = 6,2 Hz), 6,11 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-7,0 (3H, m), 7,2-7,3 (1H, m)

[Tabla 25]

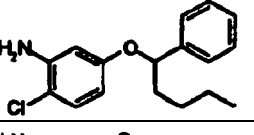
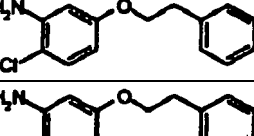
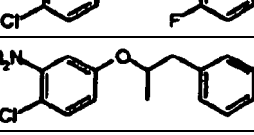
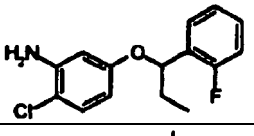
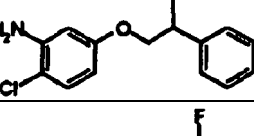
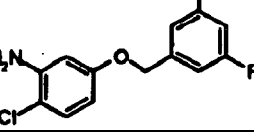
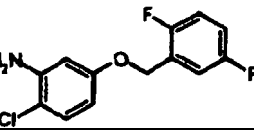
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
189		(DMSO- d_6) 1,47 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,72 (3H, s), 5,19 (2H, s), 5,28 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,1 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 6,33 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,85-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,3 (2H, m)
190		(DMSO- d_6) 0,85-0,95 (3H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 5,28 (2H, s), 5,37 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,1 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,9 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,95-7,1 (3H, m), 7,3-7,45 (1H, m)
191		(DMSO- d_6) 1,55 (3H, d, J = 6,2 Hz), 5,28 (2H, s), 5,57 (1H, c, J = 6,2 Hz), 6,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,55 (1H, m), 7,65-7,75 (3H, m)
192		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,25 (2H, s), 5,48 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,13 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,8 Hz), 6,36 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,55-7,75 (4H, m)
193		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,46 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,11 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,9 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz)
194		(CDCl $_3$) 4,02 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,37 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,4 (1H, m)
195		(CDCl $_3$) 4,04 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,35-6,45 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m)
196		(CDCl $_3$) 1,58 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,94 (2H, s), 5,59 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,16 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,23 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m)

[Tabla 26]

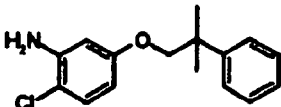
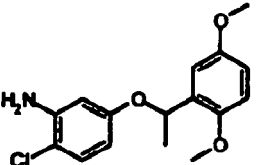
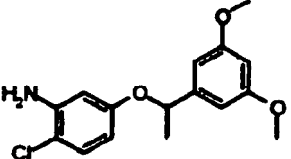
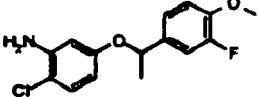
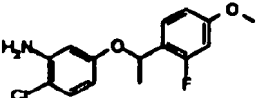
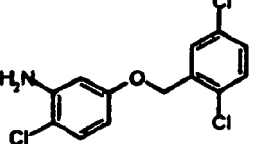
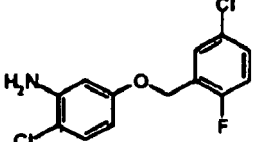
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
197		(CDCl $_3$) 1,58 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,95 (2H, s), 5,17 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,3-7,35 (1H, m)
198		(CDCl $_3$) 1,55-1,6 (3H, m), 3,94 (2H, s), 5,15-5,25 (1H, m), 6,15-6,3 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,2-7,35 (4H, m)
199		(CDCl $_3$) 1,85-2,3 (4H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,3-4,4 (1H, m), 5,3-5,4 (1H, m), 6,26 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,7 Hz), 6,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,0-7,1 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m)
200		(CDCl $_3$) 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,75-2,05 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,9-4,95 (1H, m), 6,2 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,0 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
201		(CDCl ₃) 1,74 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,95 (2H, s), 5,65 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,9 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15-7,25 (1H, m)
202		(CDCl ₃) 0,89 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,02 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,0-2,15 (1H, m), 4,71 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
203		(CDCl ₃) 0,85-1,05 (3H, m), 1,2-1,3 (2H, m), 1,6-1,9 (2H, m), 4,6-4,65 (1H, m), 6,1-6,25 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
204		(CDCl ₃) 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,75-2,0 (2H, m), 4,85-4,95 (1H, m), 6,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,26 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,15-7,35 (5H, m)

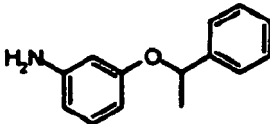
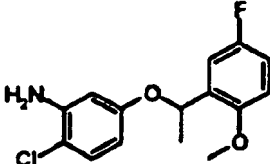
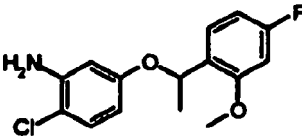
[Tabla 27]

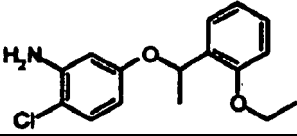
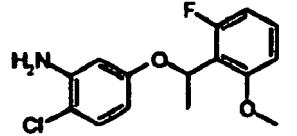
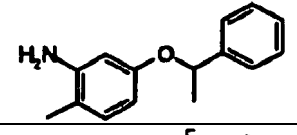
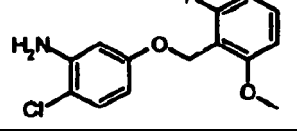
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
205		(CDCl ₃) 1,2-1,55 (7H, m), 1,7-1,85 (1H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 4,95-5,0 (1H, m), 6,19 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 6,26 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
206		(CDCl ₃) 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,0 (2H, s), 4,1 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 6,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 1,1 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
207		(CDCl ₃) 3,1 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,0 (2H, s a), 4,11 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,31 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,15-7,3 (2H, m)
208		(CDCl ₃) 1,27 (3H, d, J = 5,8 Hz), 2,75-2,85 (1H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,4-4,55 (1H, m), 6,2-6,35 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,35 (5H, m)
209		(CDCl ₃) 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,8-2,05 (2H, m), 3,94 (2H, s), 5,25-5,35 (1H, m), 6,21 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,15-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
210		(CDCl ₃) 1,39 (3H, d, J = 7,0 Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 3,85-4,05 (4H, m), 6,2-6,35 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,2-7,35 (5H, m)
211		(DMSO-d ₆) 5,04 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,22 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,0 Hz), 6,43 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,1-7,25 (3H, m)
212		(DMSO-d ₆) 5,03 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,2-7,4 (3H, m)

[Tabla 28]

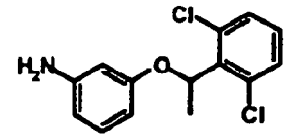
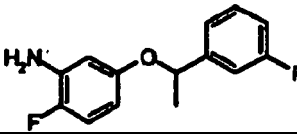
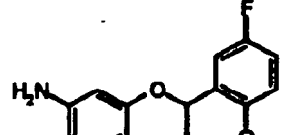
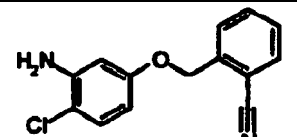
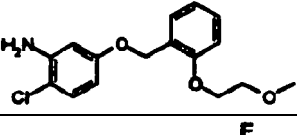
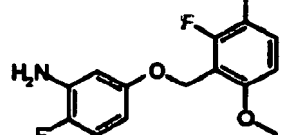
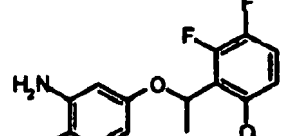
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
213		(DMSO- d_6) 1,36 (6H, s), 3,88 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,11 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,4-7,45 (2H, m)
214		(CDCl $_3$) 1,53 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,71 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,57 (1H, c, J = 6,2 Hz), 6,2 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 6,27 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,1 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,0 (1H, d, J = 8,9 Hz)
215		(CDCl $_3$) 1,58 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,77 (6H, s), 3,94 (2H, s a), 5,11 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,7 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,3-6,35 (1H, m), 6,45-6,5 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,5 Hz)
216		(CDCl $_3$) 1,56 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,86 (3H, s), 3,95 (2H, s), 5,14 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,15-6,3 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,1 (3H, m)
217		(CDCl $_3$) 1,58 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,48 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,28 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,55-6,7 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,3 (1H, m)
218		(DMSO- d_6) 5,05 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,8 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,6 (1H, d, J = 2,6 Hz)
219		(DMSO- d_6) 5,03 (2H, s), 5,35 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,45-7,5 (1H, m), 7,55-7,6 (1H, m)

[Tabla 29]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
220		(CDCl $_3$) 1,6 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,56 (2H, s a), 5,26 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,15-6,3 (3H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m)
221		(CDCl $_3$) 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,87 (3H, s), 3,94 (2H, s a), 5,55 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,18 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,1 Hz)
222		(CDCl $_3$) 1,51 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,87 (3H, s), 3,93 (2H, s a), 5,54 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,0 Hz), 6,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,55-6,65 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,25-7,35 (1H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
223		(CDCl_3) 1,46 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,55 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,9 (2H, s a), 4,05-4,15 (2H, m), 5,6-5,65 (1H, m), 6,2 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, 2,9 Hz), 6,28 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 6,8-6,95 (2H, m), 7,0 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
224		(CDCl_3) 1,69 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,85-3,95 (5H, m), 5,7-5,8 (1H, m), 6,28 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,5 Hz), 6,35 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 6,6-6,7 (2H, m), 7,0 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,1-7,2 (1H, m)
225		(CDCl_3) 1,59 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,23 (1H, c, $J = 6,4$ Hz), 6,15-6,25 (2H, m), 6,83 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,2-7,4 (5H, m)
226		(DMSO-d_6) 3,84 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,2-6,25 (1H, m), 6,43 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,8-6,9 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35-7,45 (1H, m)

[Tabla 30]

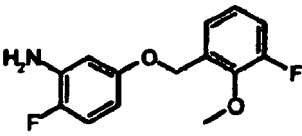
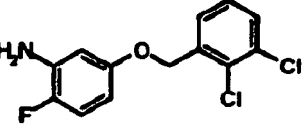
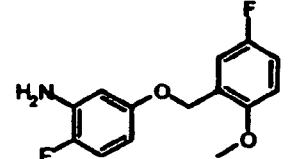
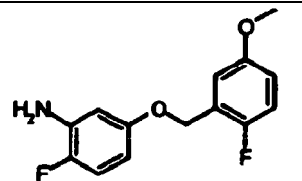
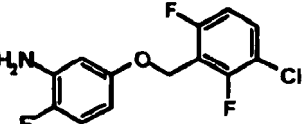
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
227		(DMSO-d_6) 1,65 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,01 (2H, s), 5,85-6,0 (2H, m), 6,0-6,15 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,25-7,45 (3H, m)
228		(CDCl_3) 1,58 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,64 (2H, s), 5,16 (1H, c, $J = 6,4$ Hz), 6,1-6,15 (1H, m), 6,29 (1H, dd, $J = 7,6$ Hz, 3,0 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (1H, m)
229		(CDCl_3) 1,51 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,86 (3H, s), 5,45-5,55 (1H, m), 6,05-6,15 (1H, m), 6,25-6,3 (1H, m), 6,7-6,85 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m)
230		(CDCl_3) 4,06 (2H, s), 5,2 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,14 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,4-7,45 (1H, m), 7,6-7,75 (3H, m)
231		(CDCl_3) 3,44 (3H, s), 3,75-3,8 (2H, m), 4,06 (2H, s), 4,15-4,2 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,34 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 2,8 Hz), 6,47 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,09 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
232		(CDCl_3) 3,71 (2H, s), 3,83 (3H, s), 5,0-5,05 (2H, m), 6,3-5,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m)
233		(CDCl_3) 1,69 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 3,62 (2H, s), 3,86 (3H, s), 5,71 (1H, c, $J = 6,7$ Hz), 6,15-6,25 (1H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,5-6,6 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)

[Tabla 31]

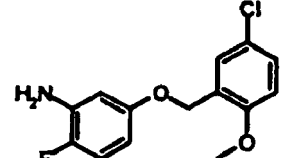
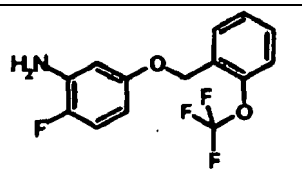
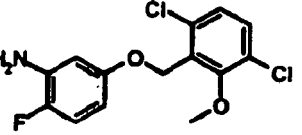
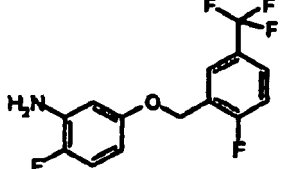
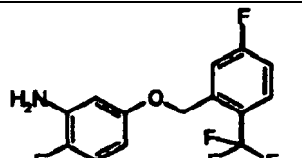
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
234		(CDCl ₃) 2,49 (3H, s), 4,02 (2H, s a), 5,07 (2H, s), 6,3-6,45 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 7,4 Hz)
235		(CDCl ₃) 3,73 (2H, s a), 5,0-5,1 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
236		(CDCl ₃) 3,74 (2H, s a), 4,98 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,25-7,4 (1H, m)
237		(CDCl ₃) 3,74 (2H, s a), 5,05-5,1 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
238		(CDCl ₃) 3,71 (2H, s a), 3,86 (3H, s), 5,03 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
239		(CDCl ₃) 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,04 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
240		(CDCl ₃) 3,71 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35-6,7 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,5-7,55 (1H, m)
241		(CDCl ₃) 2,39 (6H, s), 3,71 (2H, s a), 4,95 (2H, s), 6,3-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)

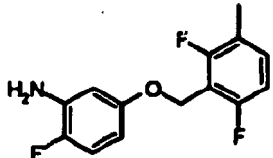
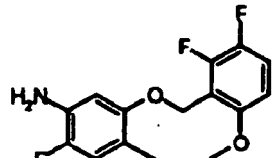
[Tabla 32]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
242		(CDCl ₃) 3,73 (2H, s a), 5,05-5,15 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,45-7,6 (2H, m)
243		(CDCl ₃) 2,2-2,3 (3H, m), 3,71 (2H, s a), 5,05-5,1 (2H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

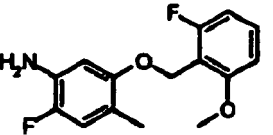
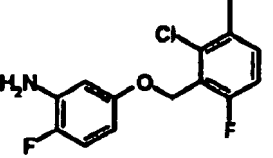
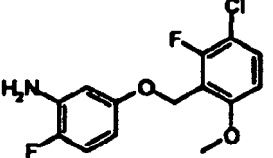
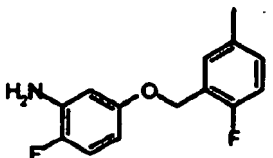
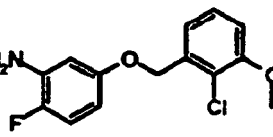
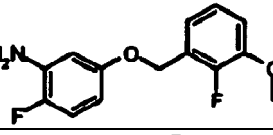
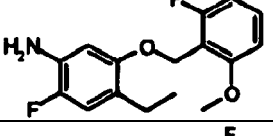
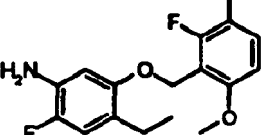
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
244		(CDCl ₃) 3,95-4,0 (3H, m), 5,02 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,1 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
245		(CDCl ₃) 3,74 (2H, s a), 5,09 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m)
246		(CDCl ₃) 3,7 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,75-7,0 (3H, m), 7,15-7,2 (1H, m)
247		(CDCl ₃) 3,4-4,0 (5H, m), 5,02 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m)
248		(CDCl ₃) 3,7 (2H, s a), 5,04 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,3-7,45 (1H, m)

[Tabla 33]

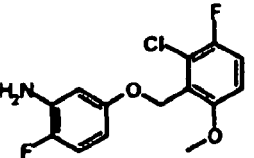
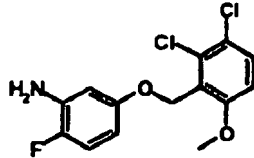
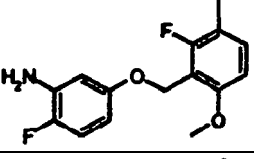
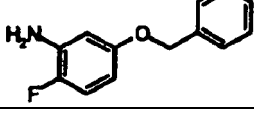
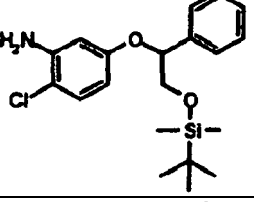
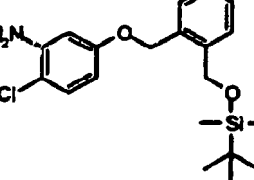
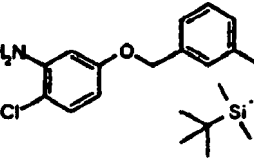
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
249		(CDCl ₃) 3,2-4,0 (5H, m), 4,98 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,75,6,9 (2H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
250		(CDCl ₃) 3,72 (2H, s a), 5,07 (2H, s), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,55-7,6 (1H, m)
251		(CDCl ₃) 3,4-4,0 (5H, m), 5,07 (2H, s), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,0 Hz)
252		(CDCl ₃) 5,07 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,25 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,8-7,85 (1H, m)
253		(CDCl ₃) 3,73 (2H, s a), 5,18 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,4-7,55 (1H, m), 7,6-7,7 (1H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
254		(CDCl ₃) 2,2-2,3 (3H, m), 3,71 (2H, s a), 5,02 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,75-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
255		(CDCl ₃) 2,06 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,5 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,05-7,15 (1H, m)

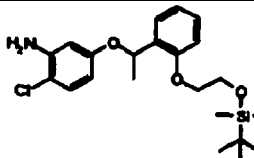
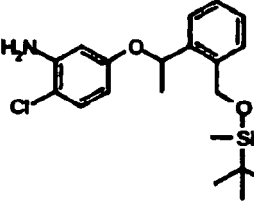
[Tabla 34]

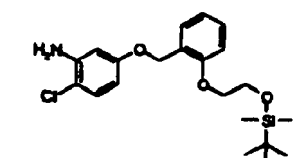
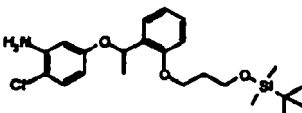
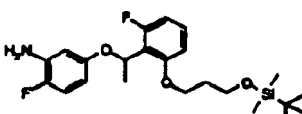
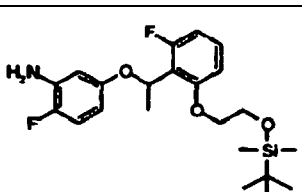
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
256		(CDCl ₃) 2,06 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,8 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m)
257		(CDCl ₃) 2,37 (3H, s), 3,71 (2H, s a), 5,05-5,15 (2H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
258		(CDCl ₃) 3,7 (2H, s a), 3,85 (3H, s), 5,0-5,05 (2H, m), 6,3-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,65-6,7 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
259		(CDCl ₃) 2,32 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
260		(CDCl ₃) 3,92 (3H, s), 5,1 (2H, s), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
261		(CDCl ₃) 3,9 (3H, s), 5,05-5,1 (2H, m), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35 (1H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m)
262		(CDCl ₃) 1,08 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,47 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,85 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,65-6,8 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m)
263		(CDCl ₃) 1,08 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,47 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 5,0-5,05 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,05-7,15 (1H, m)

[Tabla 35]

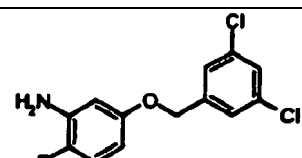
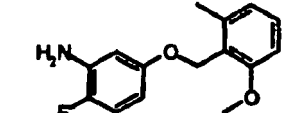
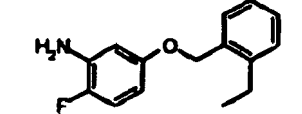
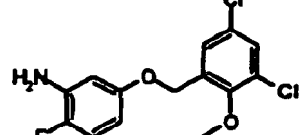
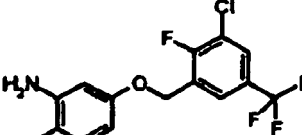
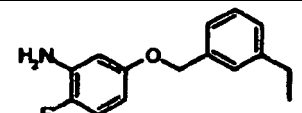
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
264		(CDCl ₃) 3,83 (3H, s), 5,1 (2H, s), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,15 (1H, m)
265		(CDCl ₃) 3,84 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 9,3 Hz)
266		(CDCl ₃) 2,2-2,25 (3H, m), 3,82 (3H, s), 5,0-5,05 (2H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
267		(CDCl ₃) 3,7 (2H, s a), 4,98 (2H, s), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,25-7,45 (5H, m)
268		(CDCl ₃) 0,011 (3H, s), 0,016 (3H, s), 0,86 (9H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 3,85-4,0 (3H, m), 5,05-5,15 (1H, m), 6,2-6,3 (2H, m), 7,0 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,2-7,4 (5H, m)
269		(DMSO-d ₆) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 4,79 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,21 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,2-7,5 (4H, m)
270		(DMSO-d ₆) 0,07 (6H, s), 0,9 (9H, s), 4,72 (2H, s), 4,99 (2H, s), 5,3 (2H, s), 6,2 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,2-7,4 (4H, m)

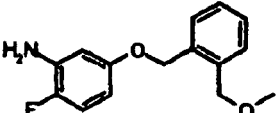
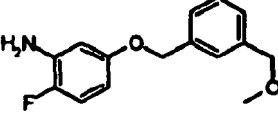
[Tabla 36]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
271		(CDCl ₃) 0,116 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,5-1,6 (3H, m), 3,92 (2H, s), 3,95-4,05 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,65 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 6,3 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,8-7,0 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
272		(DMSO-d ₆) 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,75-4,9 (2H, m), 5,22 (2H, s), 5,5-5,55 (1H, m), 6,0-6,1 (1H, m), 6,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,9 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m)

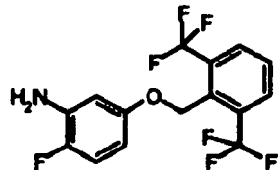
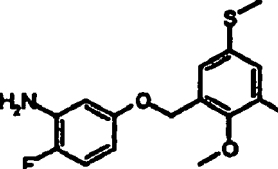
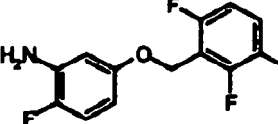
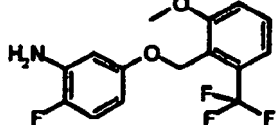
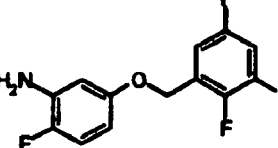
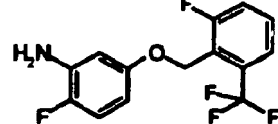
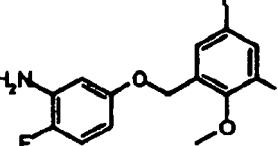
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
273		(CDCl ₃) 0,09 (6H, s), 0,9 (9H, s), 3,95-4,05 (5H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,3-6,4 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
274		(CDCl ₃) 0,065 (3H, s), 0,067 (3H, s), 0,9 (9H, s), 1,54 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 3,8-3,95 (5H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,55-5,65 (1H, m), 6,15-6,2 (1H, m), 6,27 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,35 (1H, m)
275		(CDCl ₃) 0,06 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,9 (9H, s), 1,68 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,0-2,1 (2H, m), 3,61 (2H, s), 3,8-3,9 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,65-5,8 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,55-6,7 (2H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m)
276		(CDCl ₃) 0,116 (3H, s), 0,123 (3H, s), 0,93 (9H, s), 1,69 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,62 (2H, s), 3,95-4,2 (4H, m), 5,75-5,8 (1H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,6-6,7 (2H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m)

[Tabla 37]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
277		(CDCl ₃) 3,4-4,0 (2H, a), 4,93 (2H, s), 6,2-6,25 (1H, m), 6,35-6,4 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25-7,35 (3H, m)
278		(CDCl ₃) 2,37 (3H, s), 3,45-4,0 (5H, m), 5,04 (2H, s), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,75-6,8 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
279		(CDCl ₃) 1,25 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,7 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,5-3,9 (2H, a), 4,97 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (1H, m)
280		(CDCl ₃) 3,5-3,85 (2H, a), 3,87 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m)
281		(CDCl ₃) 3,6-3,9 (2H, a), 5,08 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,6-7,75 (2H, m)
282		(CDCl ₃) 1,25 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,67 (2H, c, J = 7,7 Hz), 3,5-3,9 (2H, a), 4,95 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,35 (4H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
283		(CDCl ₃) 3,38 (3H, s), 3,6-3,85 (2H, a), 4,54 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3-7,35 (2H, m), 7,35-7,5 (2H, m)
284		(CDCl ₃) 3,4 (3H, s), 3,55-3,85 (2H, a), 4,47 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,25-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,25-7,4 (4H, m)

[Tabla 38]

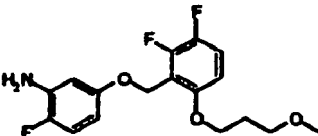
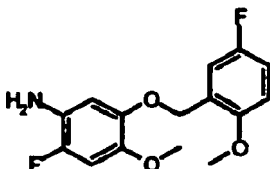
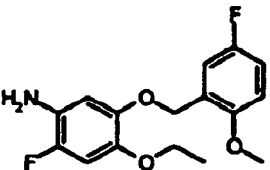
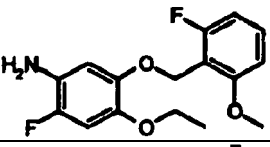
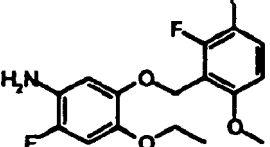
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
285		(CDCl ₃) 3,74 (2H, s a), 5,15 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,65 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,0 Hz)
286		(CDCl ₃) 2,29 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,45-3,95 (5H, m), 4,97 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz)
287		(CDCl ₃) 3,55-3,85 (2H, a), 3,87 (3H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,8-7,0 (3H, m)
288		(CDCl ₃) 3,5-3,85 (2H, a), 3,88 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,3-6,4 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,3-7,35 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m)
289		(CDCl ₃) 3,55-3,9 (2H, a), 5,05 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 6,95-7,1 (1H, m)
290		(CDCl ₃) 3,55-3,9 (2H, a), 5,09 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45-7,6 (2H, m)
291		(CDCl ₃) 3,73 (2H, s a), 3,86 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m)

[Tabla 39]

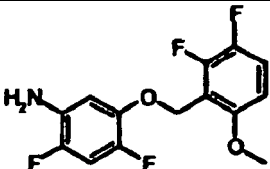
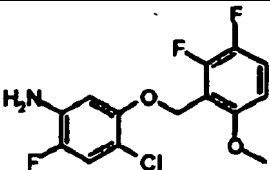
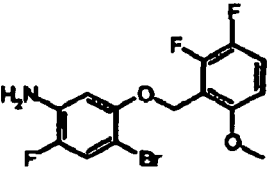
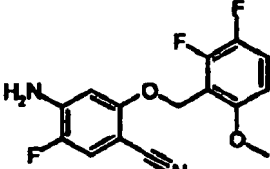
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
292		(CDCl ₃) 2,3 (3H, s), 3,55-3,9 (5H, m), 4,99 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
293		(CDCl ₃) 3,5-3,95 (8H, m), 4,98 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz)
294		(CDCl ₃) 3,5-3,95 (5H, m), 5,0 (2H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
295		(CDCl ₃) 3,75 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,5-7,3 (5H, m)
296		(CDCl ₃) 3,2-3,6 (2H, a), 3,75 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,55-6,7 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
297		(CDCl ₃) 3,41 (3H, s), 3,6-4,0 (4H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,05-5,1 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
298		(CDCl ₃) 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,56 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,7-3,8 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,05-5,1 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,45-6,55 (1H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)

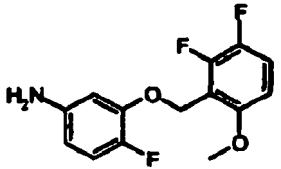
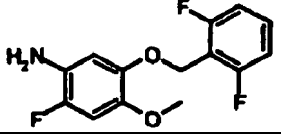
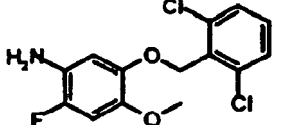
[Tabla 40]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
299		(CDCl ₃) 3,5-3,9 (8H, m), 5,0 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,75-6,9 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz)
300		(CDCl ₃) 2,29 (3H, s), 3,45-3,95 (5H, m), 4,99 (2H, s), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,8-6,9 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,8 Hz)

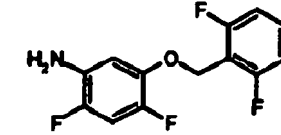
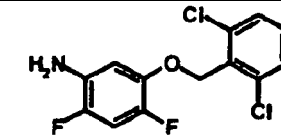
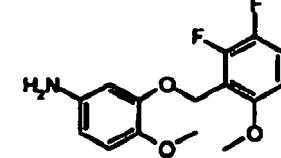
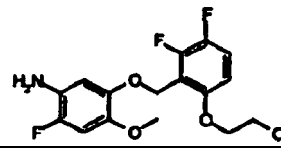
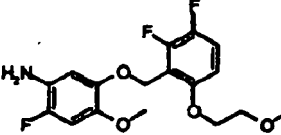
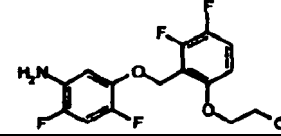
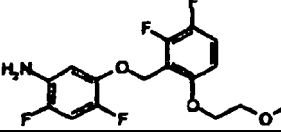
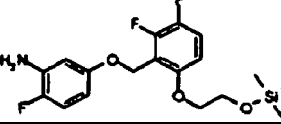
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
301		(CDCl ₃) 1,95-2,1 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 5,0-5,05 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
302		(CDCl ₃) 3,1-3,7 (2H, a), 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m)
303		(CDCl ₃) 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,1-3,7 (2H, a), 3,83 (3H, s), 4,01 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
304		(CDCl ₃) 1,34 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,1-3,7 (2H, a), 3,84 (3H, s), 3,96 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,65-6,75 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
305		(CDCl ₃) 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,1-3,7 (2H, a), 3,82 (3H, s), 3,96 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,55-6,7 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m)

[Tabla 41]

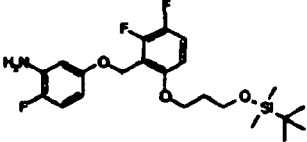
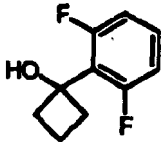
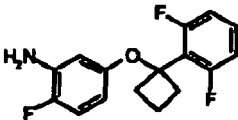
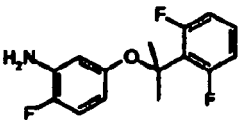
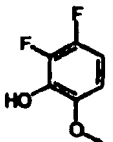
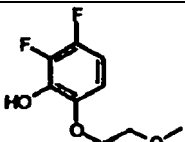
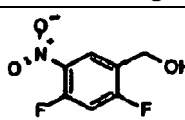
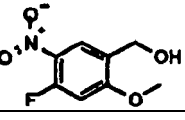
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
306		(CDCl ₃) 3,55 (2H, s a), 3,83 (3H s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,5-6,65 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m)
307		(CDCl ₃) 3,5-3,8 (2H, a), 3,84 (3H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,5-6,65 (2H, m), 7,0 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,05-7,2 (1H, m)
308		(CDCl ₃) 3,72 (2H, s a), 3,84 (3H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,5-6,65 (2H, m), 7,05-7,2 (2H, m)
309		(CDCl ₃) 3,85 (3H, s), 4,23 (2H, s a), 5,1-5,15 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,6-6,65 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
310		(CDCl ₃) 3,53 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 5,1-5,15 (2H, m), 6,15-6,25 (1H, m), 6,45-6,5 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m)
311		(CDCl ₃) 3,1-3,7 (2H, a), 3,76 (3H, s), 5,1 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,85-6,95 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m)
312		(CDCl ₃) 3,77 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m)

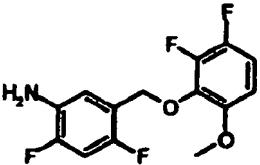
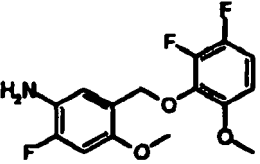
[Tabla 42]

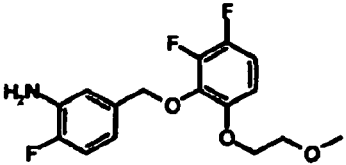
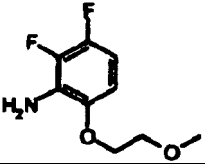
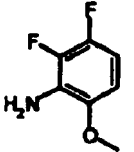
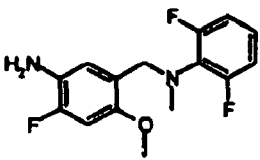
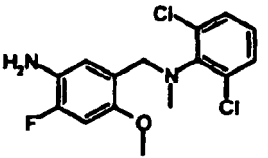
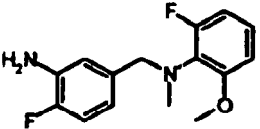
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
313		(CDCl ₃) 3,55 (2H, s a), 5,12 (2H, s), 6,45-6,6 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,25-7,4 (1H, m)
314		(CDCl ₃) 3,57 (2H, s a), 5,28 (2H, s), 6,5-6,6 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m)
315		(CDCl ₃) 3,1-3,7 (2H, a), 3,76 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,1-5,15 (2H, m), 6,27 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05-7,15 (1H, m)
316		(CDCl ₃) 3,43 (3H, s), 3,7-3,8 (5H, m), 4,1-4,15 (2H, m), 5,1-5,2 (2H, m), 6,55-6,7 (3H, m), 7,0-7,15 (1H, m)
317		(CDCl ₃) 1,21 (3H, t, J = 6,8 Hz), 3,2-3,85 (9H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,1-5,2 (2H, m), 6,55-6,7 (3H, m), 7,0-7,15 (1H, m)
318		(CDCl ₃) 3,44 (3H, s), 3,5-3,8 (4H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,15-5,2 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,65-6,85 (2H, m), 7,0-7,15 (1H, m)
319		(CDCl ₃) 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,59 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 4,1-4,15 (2H, m), 5,15-5,2 (2H, m), 6,55-6,7 (2H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
320		(CDCl ₃) 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,05 (2H, t, J = 5,1 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,0-7,15 (1H, m)

[Tabla 43]

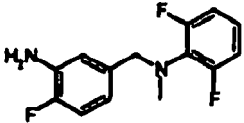
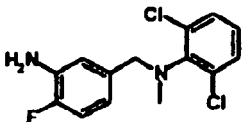
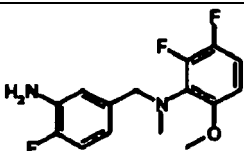
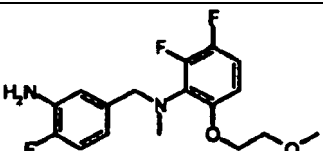
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
321		(CDCl ₃) 0,01 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,9-2,0 (2H, m), 3,74 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 5,0-5,05 (2H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
322		(CDCl ₃) 1,85-1,95 (1H, m), 2,21 (1H, s), 2,3-2,5 (3H, m), 2,65-2,8 (2H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
323		(CDCl ₃) 1,85-2,0 (1H, m), 2,2-2,35 (1H, m), 2,7-2,85 (4H, m), 3,58 (2H, s a), 6,05-6,15 (1H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,7-6,85 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
324		(CDCl ₃) 1,8-1,85 (6H, m), 3,2-3,9 (2H, a), 6,0-6,05 (1H, m), 6,2-6,25 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,15-7,3 (1H, m)
325		(CDCl ₃) 3,88 (3H, s), 5,5-5,6 (1H, m), 6,5-6,7 (2H, m)
326		(CDCl ₃) 3,5 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 4,1-4,15 (2H, m), 6,5-6,65 (1H, m), 6,65-6,7 (1H, m), 7,38 (1H, s)
327		(CDCl ₃) 4,81 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 8,25-8,35 (1H, m)
328		(CDCl ₃) 3,95 (3H, s), 4,69 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 12,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,7 Hz)

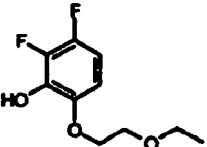
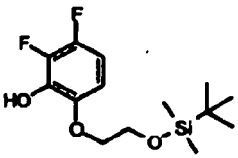
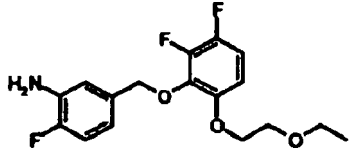
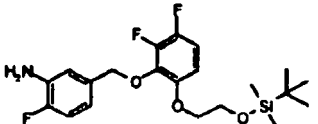
[Tabla 44]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
329		(CDCl ₃) 3,59 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,55-6,6 (1H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 6,8 Hz)
330		(CDCl ₃) 3,42 (2H, s a), 3,73 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,5-6,65 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,8 Hz)

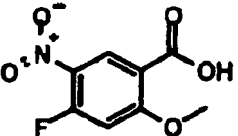
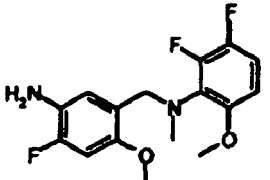
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
331		(CDCl ₃) 3,45 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7-6,85 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m)
332		(CDCl ₃) 3,44 (3H, s), 3,7-3,75 (2H, m), 3,99 (2H, s a), 4,05-4,15 (2H, m), 6,35-6,55 (2H, m)
333		(CDCl ₃) 3,8-3,95 (5H, m), 6,4-6,5 (2H, m)
334		(CDCl ₃) 2,75-2,85 (3H, m), 3,39 (2H, s a), 3,65 (3H, s), 4,17 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 12,9 Hz), 6,75-6,95 (4H, m)
335		(CDCl ₃) 2,78 (3H, s), 3,41 (2H, s a), 3,67 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,95-7,0 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,25-7,3 (2H, m)
336		(CDCl ₃) 2,7-2,8 (3H, m), 3,65 (2H, s a), 3,86 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,6-6,7 (3H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m)

[Tabla 45]

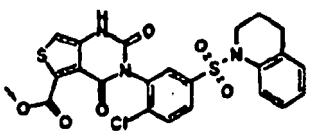
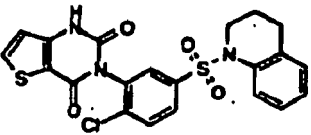
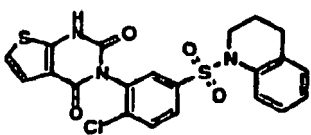
Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
337		(CDCl ₃) 2,75-2,8 (3H, m), 3,68 (2H, s a), 4,1 (2H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,75-7,0 (5H, m)
338		(CDCl ₃) 2,73 (3H, s), 3,2-4,0 (2H, a), 4,19 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,3 (2H, m)
339		(CDCl ₃) 2,75-2,8 (3H, m), 3,67 (2H, s a), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,75-6,95 (3H, m)
340		(CDCl ₃) 2,75-2,8 (3H, m), 3,42 (3H, s), 3,6-3,85 (4H, m), 4,05-4,15 (4H, m), 6,5-6,55 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,7-6,85 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m)

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
341		(CDCl_3) 1,31 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,67 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 3,7-3,75 (2H, m), 4,1-4,15 (2H, m), 6,5-6,65 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,75 (1H, s)
342		(CDCl_3) 0,15 (6H, s), 0,95 (9H, s), 3,85-3,95 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 6,5-6,65 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,36 (1H, s)
343		(CDCl_3) 1,24 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,6 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 4,05-4,15 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7-6,85 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
344		(CDCl_3) 0,09 (6H, s), 0,9 (9H, s), 3,95-4,0 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 5,03 (2H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7-6,85 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m)

[Tabla 46]

Ref. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
345		(DMSO-d_6) 3,97 (3H, s), 7,4 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 13,0-13,7 (1H, a)
346		(CDCl_3) 2,75-2,85 (3H, m), 3,39 (2H, s a), 3,65 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,45-6,55 (1H, m), 6,56 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J = 10,3$ Hz)

[Tabla 47]

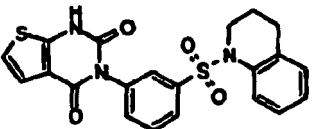
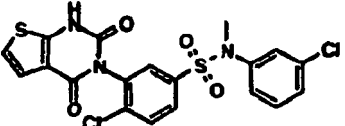
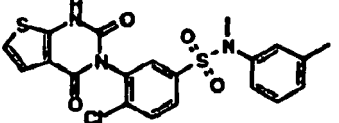
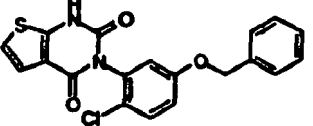
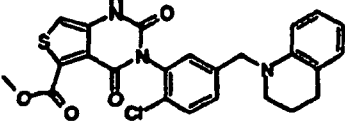
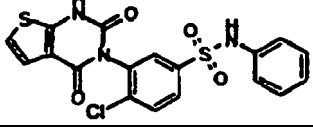
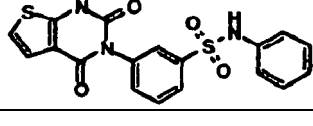
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
1		(CDCl_3) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 3,94 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,6 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 9,47 (1H, s)
2		(CDCl_3) 1,6-1,75 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,46 (1H, dd, $J = 8,3$ Hz, 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 9,65 (1H, s)
3		(CDCl_3) 1,6-1,75 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,1 Hz), 7,55 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,75-7,8 (1H, m), 9,54 (1H, s a)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
4 (no según la invención)		(CDCl ₃) 1,6-1,8 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,65-3,8 (4H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,91 (1H, s)
5		(CDCl ₃) 1,95-2,05 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,3-3,35 (2H, m), 4,48 (2H, s), 6,5 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,94 (1H, s a)
6		(CDCl ₃) 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,6-1,75 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,7,3,85 (2H, m), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,82 (1H, s), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,6 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,7-7,8 (1H, m), 9,11 (1H, s)
7		(CDCl ₃) 1,2-1,35 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,4-2,55 (2H, m), 3,2-4,3 (2H, a), 6,87 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 1,9 Hz), 9,5-10,2 (1H, a)

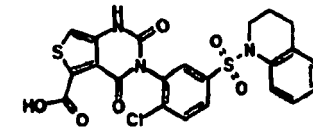
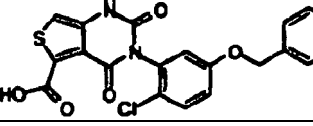
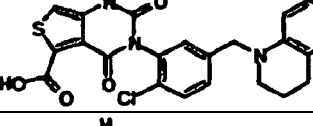
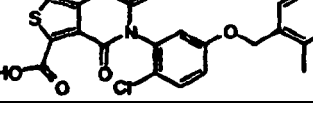
[Tabla 48]

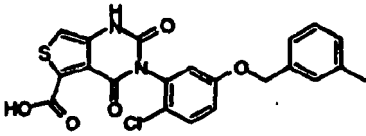
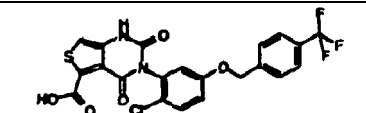
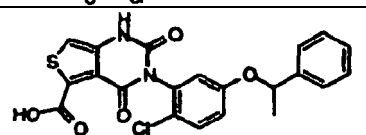
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
8		(CDCl ₃) 3,2 (3H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,1-7,15 (2H, m), 7,2-7,35 (4H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,6 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,5-11,0 (1H, a)
9		(CDCl ₃) 0,9-1,8 (10H, m), 2,77 (3H, s), 3,7-3,8 (1H, m), 6,87 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,3 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 9,5-10,5 (1H, a)
10		(DMSO-d ₆) 3,26 (3H, s), 7,19 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,25-7,3 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,3-8,4 (1H, m), 12,54 (1H, s)
11		(DMSO-d ₆) 3,16 (3H, s), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,15-7,45 (4H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,75-8,1 (3H, m), 12,55 (1H, s)
12		(DMSO-d ₆) 0,8-0,9 (6H, m), 1,75-1,95 (1H, m), 2,6-2,8 (5H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,8-7,95 (2H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 12,53 (1H, s)
13		(DMSO-d ₆) 1,6-1,75 (2H, m), 2,4-2,55 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,05-7,25 (3H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,52 (1H, d, J = 3,1 Hz), 11,53 (1H, s)
14		(CDCl ₃) 1,75-1,9 (2H, m), 2,55-2,7 (2H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 6,9 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,05-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,17 (1H, s)

[Tabla 49]

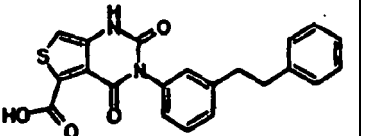
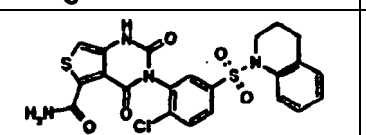
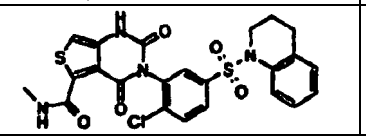
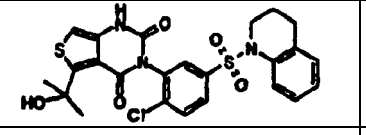
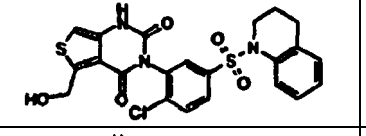
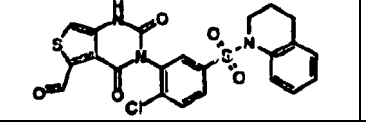
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
15		(DMSO-d ₆) 1,6-1,7 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 3,7-3,8 (2H, m), 7,05-7,1 (2H, m), 7,1-7,25 (3H, m), 7,45-7,65 (4H, m), 7,74 (1H, d, J = 1,0 Hz), 12,37 (1H, s)
16		(DMSO-d ₆) 3,18 (3H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,35-7,4 (2H, m), 7,6 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,54 (1H, s)
17		(DMSO-d ₆) 2,26 (3H, s), 3,15 (3H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,05-7,25 (4H, m), 7,6 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 12,54 (1H, s)
18		(DMSO-d ₆) 5,1 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,3-7,5 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,48 (1H, s)
19		(DMSO-d ₆) 1,85-2,0 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,5 (2H, s), 6,4-6,5 (2H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,2 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 7,4 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 11,61 (1H, s)
20		(DMSO-d ₆) 7,05-7,3 (7H, m), 7,75-7,9 (2H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 10,48 (1H, s), 12,56 (1H, s)
21		(DMSO-d ₆) 7,0-7,3 (7H, m), 7,55-7,7 (2H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 10,4 (1H, s), 12,4 (1H, s)

[Tabla 50]

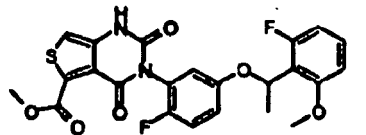
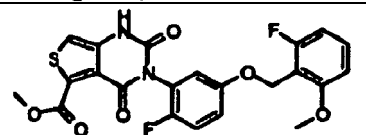
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
22		(DMSO-d ₆) 1,6-1,7 (2H, m), 2,4-2,55 (2H, m), 3,7-3,8 (2H, m), 7,05-7,25 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,6 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,03 (1H, s), 14,23 (1H, s)
23		(DMSO-d ₆) 5,11 (2H, s), 7,19 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz), 7,3-7,45 (5H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,04 (1H, s), 14,45 (1H, s a)
24		(DMSO-d ₆) 1,85-2,0 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,3-3,4 (2H, m), 4,52 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,45-6,5 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 12,0 (1H, s), 14,45 (1H, s a)
25		(DMSO-d ₆) 2,33 (3H, s), 5,09 (2H, s), 7,15-7,3 (4H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,41 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,04 (1H, s), 14,44 (1H, s)

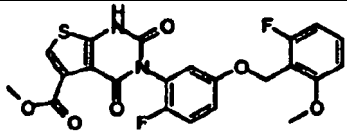
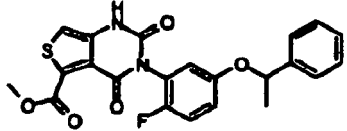
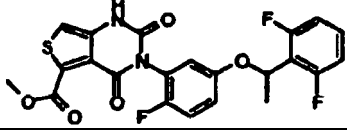
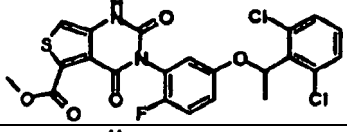
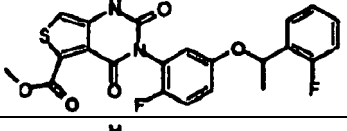
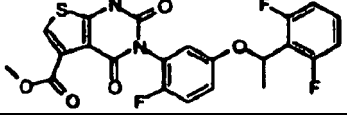
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
26		(DMSO- d_6) 2,32 (3H, s), 5,07 (2H, s), 7,1-7,35 (6H, m), 7,41 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,04 (1H, s), 14,45 (1H, s a)
27		(DMSO- d_6) 5,24 (2H, s), 7,2 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz), 12,04 (1H, s), 14,43 (1H, s)
28		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,23 (1H, dd, J = 6,1 Hz, 2,9 Hz), 7,25-7,5 (7H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,42 (1H, s)

[Tabla 51]

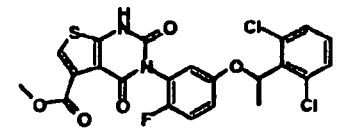
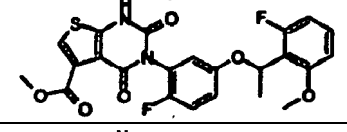
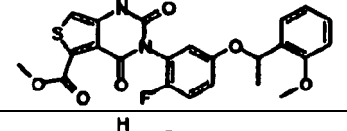
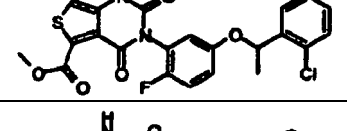
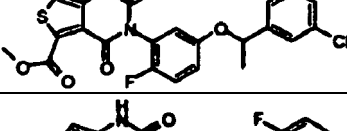
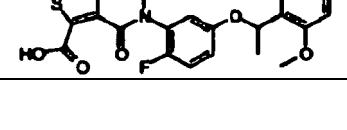
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
29		(DMSO- d_6) 2,85-3,0 (4H, m), 7,15-7,35 (8H, m), 7,38 (1H, s), 7,41 (1H, t, J = 7,7 Hz), 11,92 (1H, s), 14,94 (1H, s a)
30		(DMSO- d_6) 1,6-1,7 (2H, m), 2,4-2,55 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 7,0-7,2 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,05-8,15 (2H, m), 9,55 (1H, s), 11,81 (1H, s)
31		(CDCl $_3$) 1,65-1,75 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 2,99 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,7-3,9 (2H, m), 6,91 (1H, s), 6,95-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,5-7,65 (3H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,91 (1H, s), 10,05-10,15 (1H, m)
32		(CDCl $_3$) 1,55 (6H, s), 1,6-1,75 (2H, m), 2,4-2,55 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 6,04 (1H, s), 6,49 (1H, s), 7,0-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,5-7,55 (1H, m), 7,55-7,6 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,41 (1H, s)
33		(DMSO- d_6) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 4,95-5,05 (2H, m), 5,99 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,73 (1H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,41 (1H, s)
34		(DMSO- d_6) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,7-3,8 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,5-7,6 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,5-10,55 (1H, m), 11,88 (1H, s)

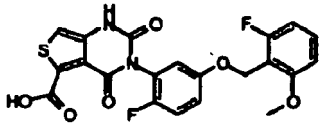
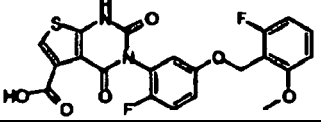
[Tabla 52]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
35		(DMSO- d_6) 1,64 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,8-3,9 (6H, m), 5,79 (1H, c, J = 6,5 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 11,63 (1H, s)
36		(DMSO- d_6) 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 11,68 (1H, s)

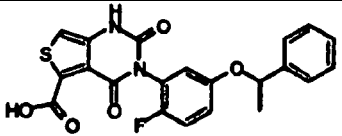
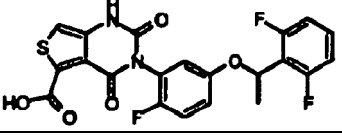
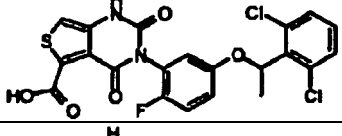
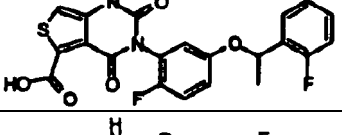
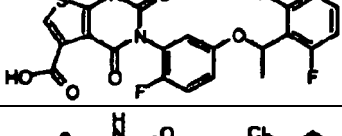
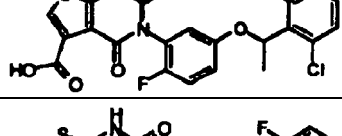
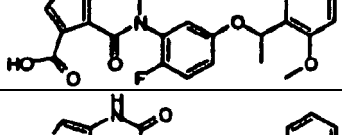
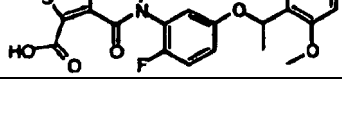
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
37		(DMSO-d ₆) 3,75 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,65 (1H, s), 12,64 (1H, s)
38		(DMSO-d ₆) 1,54 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,8-3,85 (3H, m), 5,46 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,45 (7H, m), 11,63 (1H, s)
39		(DMSO-d ₆) 1,7 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,8-3,85 (3H, m), 5,7-5,8 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 11,63 (1H, s)
40		(DMSO-d ₆) 1,71 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,82 (3H, s), 5,95-6,05 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 11,63 (1H, s)
41		(DMSO-d ₆) 1,58 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,8-3,85 (3H, m), 5,66 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 11,63 (1H, s)
42		(DMSO-d ₆) 1,69 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,7-3,75 (3H, m), 5,7-5,8 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 7,6-7,65 (1H, m), 12,59 (1H, s)

[Tabla 53]

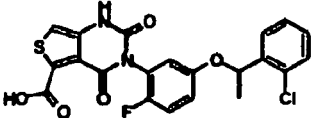
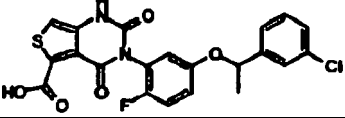
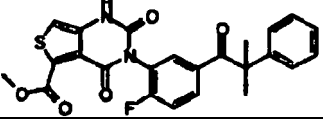
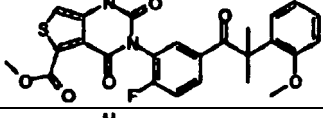
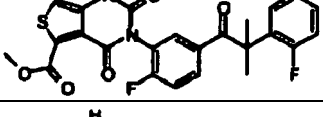
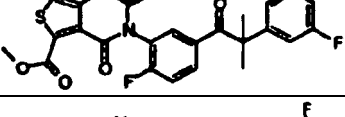
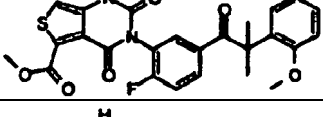
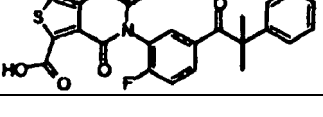
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
43		(DMSO-d ₆) 1,71 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,74 (3H, s), 5,95-6,05 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,6-7,65 (1H, m), 12,59 (1H, s)
44		(DMSO-d ₆) 1,64 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,7-3,8 (3H, m), 3,8-3,9 (3H, m), 5,75-5,85 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,63 (1H, s), 12,58 (1H, s)
45		(DMSO-d ₆) 1,51 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,8-3,9 (6H, m), 5,6-5,7 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,15-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 11,6 (1H, s)
46		(DMSO-d ₆) 1,57 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,8-3,85 (3H, m), 5,6-5,7 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,5 (1H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 11,61 (1H, s)
47		(DMSO-d ₆) 1,54 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,75-3,85 (3H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,49 (1H, s), 11,61 (1H, s)
48		(DMSO-d ₆) 1,65 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,8-3,9 (3H, m), 5,75-5,85 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 3,6 Hz), 12,01 (1H, s), 14,43 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
49		(DMSO- d_6) 3,85 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,88 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 12,06 (1H, s), 14,43 (1H, s)
50		(DMSO- d_6) 3,85 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,88 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,94 (1H, s), 13,04 (1H, s), 13,93 (1H, s)

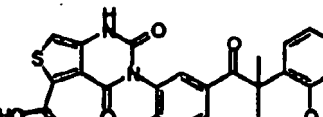
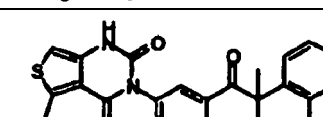
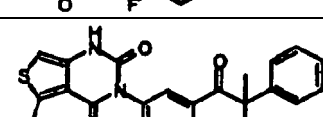
[Tabla 54]

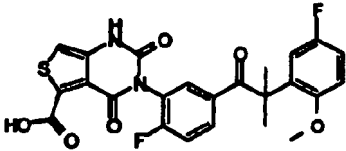
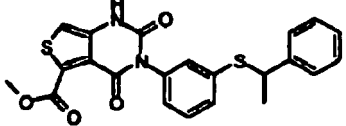
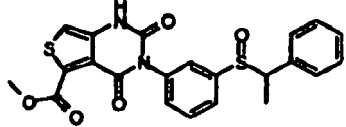
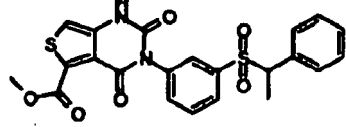
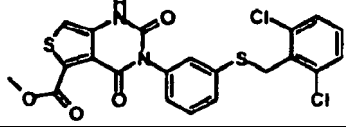
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
51		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
52		(DMSO- d_6) 1,7 (3H, d, J = 6,6 Hz), 5,76 (1H, c, J = 6,6 Hz), 7,0-7,2 (4H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,5 (2H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
53		(DMSO- d_6) 1,65-1,75 (3H, m), 6,03 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,4 (1H, s)
54		(DMSO- d_6) 1,55-1,65 (3H, m), 5,65 (1H, c, J = 6,5 Hz), 7,0-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
55		(DMSO- d_6) 1,65-1,75 (3H, m), 5,7-5,8 (1H, m), 6,95-7,2 (4H, m), 7,2-7,5 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,2 Hz), 12,98 (1H, s), 13,85-14,0 (1H, m)
56		(DMSO- d_6) 1,72 (3H, d, J = 6,6 Hz), 6,0-6,1 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,25-7,4 (2H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 11,1 Hz), 12,98 (1H, s a), 13,85-14,0 (1H, m)
57		(DMSO- d_6) 1,65 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,8-3,9 (3H, m), 5,79 (1H, c, J = 6,6 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,85-8,0 (1H, m), 12,98 (1H, s a), 13,85-14,05 (1H, m)
58		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,8-3,9 (3H, m), 5,64 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,2-7,4 (4H, m), 11,95-12,0 (1H, m), 14,41 (1H, s)

[Tabla 55]

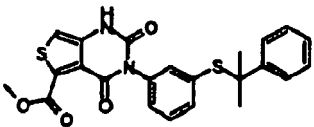
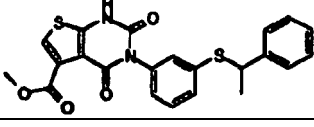
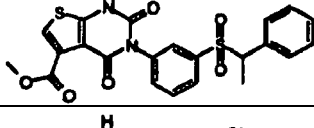
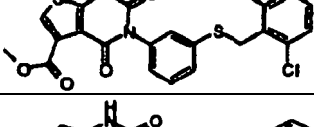
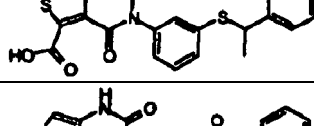
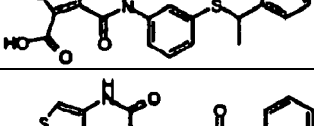
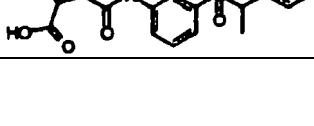
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
59		(DMSO- d_6) 1,45-1,65 (3H, m), 5,55-5,8 (1H, m), 6,8-7,7 (8H, m), 11,98 (1H, s), 14,39 (1H, s)
60		(DMSO- d_6) 1,45-1,65 (3H, m), 5,4-5,6 (1H, m), 6,95-7,6 (8H, m), 11,99 (1H, s), 14,39 (1H, s)
61		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, s), 1,57 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,15-7,45 (8H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 11,68 (1H, s)
62		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (6H, m), 3,34 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 11,63 (1H, s)
63		(DMSO- d_6) 1,59 (3H, s), 1,6 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,2-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 11,7 (1H, s)
64		(DMSO- d_6) 1,57 (3H, s), 1,58 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1-7,25 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 11,68 (1H, s)
65		(DMSO- d_6) 1,54 (6H, s), 3,31 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 11,63 (1H, s)
66		(DMSO- d_6) 1,55-1,6 (6H, m), 7,25-7,45 (8H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,29 (1H, s)

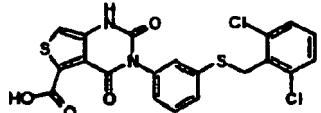
[Tabla 56]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
67		(DMSO- d_6) 1,55 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,33 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,5-7,55 (1H, m), 7,9-7,95 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,35 (1H, s)
68		(DMSO- d_6) 1,59 (3H, s), 1,62 (3H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,25-7,4 (4H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,29 (1H, s)
69		(DMSO- d_6) 1,58 (3H, s), 1,59 (3H, s), 7,0-7,25 (3H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,9-7,95 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,29 (1H, s)

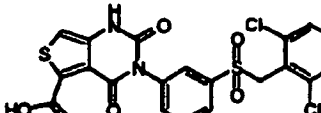
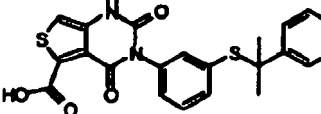
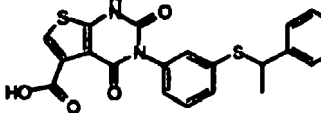
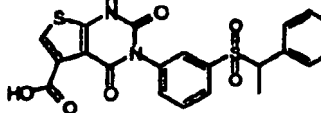
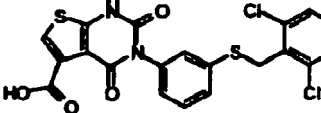
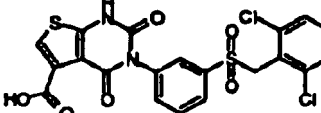
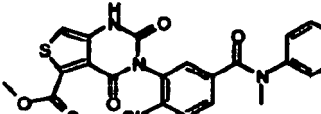
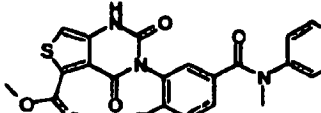
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
70		(DMSO- d_6) 1,54 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,31 (3H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,26 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,36 (1H, s)
71		(DMSO- d_6) 1,55-1,6 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,6-4,7 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,45 (8H, m), 11,49 (1H, s)
72		(DMSO- d_6) 1,36 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,82 (3H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 7,15-7,65 (10H, m), 11,54 (1H, s)
73		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,71 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,2-7,35 (5H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,75-7,8 (1H, m), 11,56 (1H, s)
74		(DMSO- d_6) 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, s), 7,1-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,45 (3H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 11,5 (1H, s)

[Tabla 57]

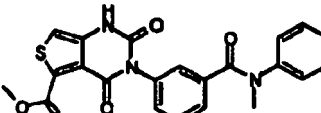
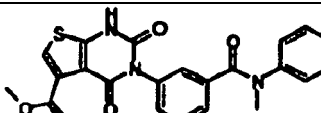
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
75		(DMSO- d_6) 1,64 (6H, s), 3,82 (3H, s), 7,05-7,25 (4H, m), 7,25-7,4 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 11,45 (1H, s)
76		(DMSO- d_6) 1,57 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,74 (3H, s), 4,66 (1H, c, $J = 6,9$ Hz), 7,1-7,15 (1H, m), 7,2-7,45 (8H, m), 7,59 (1H, s), 12,44 (1H, s)
77		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,76 (3H, s), 4,65-4,75 (1H, m), 7,2-7,35 (5H, m), 7,6-7,75 (4H, m), 7,78 (1H, s), 12,52 (1H, s)
78		(DMSO- d_6) 3,74 (3H, s), 4,44 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,55 (6H, m), 7,59 (1H, s), 12,45 (1H, s)
79		(DMSO- d_6) 1,58 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,65 (1H, c, $J = 6,9$ Hz), 7,2-7,5 (1 OH, m), 11,93 (1H, s), 14,87 (1H, s)
80		(DMSO- d_6) 1,39 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,05-4,15 (1H, m), 7,2-7,8 (1 OH, m), 11,95 (1H, s), 14,8 (1H, s)
81		(DMSO- d_6) 1,59 (3H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,72 (1H, c, $J = 7,7$ Hz), 7,2-7,35 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,65-7,9 (4H, m), 11,96 (1H, s), 14,73 (1H, s)

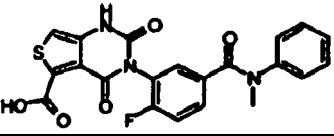
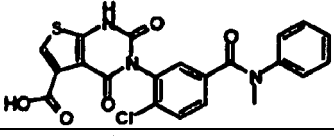
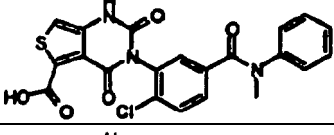
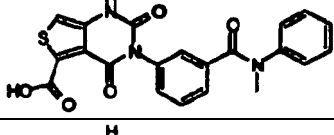
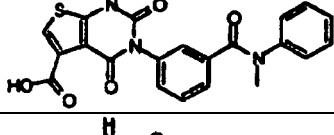
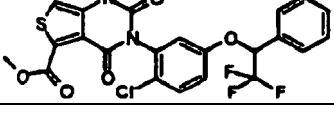
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$:
82		(DMSO- d_6) 4,44 (2H, s), 7,25-7,45 (3H, m), 7,45-7,55 (5H, m), 11,93 (1H, s), 14,87 (1H, s)

[Tabla 58]

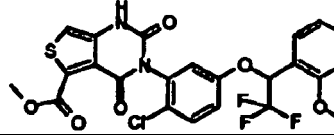
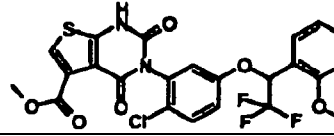
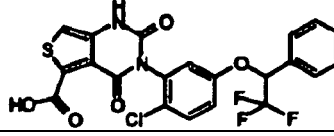
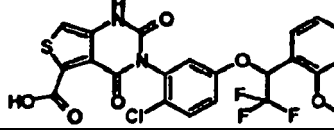
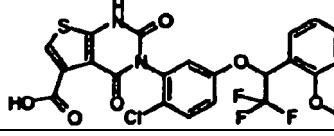
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$:
83		(DMSO- d_6) 4,94 (2H, s), 7,35-7,55 (4H, m), 7,75-7,85 (3H, m), 7,95-8,0 (1H, m), 11,96 (1H, s), 14,75 (1H, s)
84		(DMSO- d_6) 1,65 (6H, s), 7,1-7,5 (10H, m), 11,88 (1H, s), 14,84 (1H, s)
85		(DMSO- d_6) 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,66 (1H, c, J = 7,0 Hz), 7,15-7,45 (9H, m), 8,0 (1H, s), 12,94 (1H, s), 14,43 (1H, s)
86		(DMSO- d_6) 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,72 (1H, c, J = 7,0 Hz), 7,2-7,35 (5H, m), 7,65-7,8 (3H, m), 7,84 (1H, s), 7,98 (1H, s), 12,96 (1H, s), 14,26 (1H, s)
87		(DMSO- d_6) 4,45 (2H, s), 7,25-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45-7,55 (5H, m), 8,0 (1H, s), 12,94 (1H, s), 14,42 (1H, s)
88		(DMSO- d_6) 4,94 (2H, s), 7,35-7,45 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,7-7,85 (3H, m), 7,95-8,0 (2H, m), 12,96 (1H, s), 14,3 (1H, s)
89		(DMSO- d_6) 3,37 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,15-7,25 (5H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,63 (1H, s)
90		(DMSO- d_6) 3,37 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,15-7,35 (8H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 1,9 Hz), 11,63 (1H, s)

[Tabla 59]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$:
91		(DMSO- d_6) 3,37 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,1-7,4 (10H, m), 11,46 (1H, s)
92		(DMSO- d_6) 3,37 (3H, s), 3,74 (3H, s), 7,1-7,4 (9H, m), 7,58 (1H, s), 12,42 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
93		(DMSO-d ₆) 3,38 (3H, s), 7,15-7,4 (8H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 11,96 (1H, s), 14,34 (1H, s)
94		(DMSO-d ₆) 3,37 (3H, s), 7,15-7,4 (7H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, s)
95		(DMSO-d ₆) 3,38 (3H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,38 (1H, s), 7,5 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,9 Hz), 11,98 (1H, s), 14,33 (1H, s)
96		(DMSO-d ₆) 3,37 (3H, s), 7,15-7,4 (10H, m), 11,89 (1H, s), 14,81 (1H, s)
97		(DMSO-d ₆) 3,37 (3H, s), 7,15-7,4 (9H, m), 7,99 (1H, s), 12,9 (1H, s), 14,37 (1H, s)
98		(DMSO-d ₆) 3,75-3,85 (3H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 2,9 Hz), 7,45-7,55 (4H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 11,66 (1H, s)

[Tabla 60]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
99		(DMSO-d ₆) 3,75-3,95 (6H, m), 6,2-6,35 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,21 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 3,0 Hz), 7,4-7,55 (3H, m), 11,64 (1H, s)
100		(DMSO-d ₆) 3,7-3,75 (3H, m), 3,85-3,95 (3H, m), 6,2-6,35 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,15-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 7,64 (1H, s), 12,6 (1H, s)
101		(DMSO-d ₆) 6,3-6,4 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,35-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,32 (1H, s)
102		(DMSO-d ₆) 3,85-3,95 (3H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,95-7,1 (2H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,35-7,5 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 12,0-12,1 (1H, m), 14,34 (1H, s)
103		(DMSO-d ₆) 3,85-3,95 (3H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,95-7,1 (2H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 4,5 Hz), 13,0 (1H, s a), 13,8-13,95 (1H, m)

[Tabla 61]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
104		(CDCl ₃) 3,89 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,05-7,1 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,45-7,55 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,85 (1H, m), 7,85-8,0 (2H, m), 10,06 (1H, s), 10,75 (1H, s)
105		(CDCl ₃) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,45-3,6 (1H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,05-7,25 (2H, m), 7,5-7,6 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 10,68 (1H, s)
106		(DMSO-d ₆) 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,15-4,2 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,25-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,5-7,55 (1H, m), 11,65 (1H, s)
107		(DMSO-d ₆) 3,77 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,75-6,9 (2H, m), 7,15-7,55 (5H, m), 11,65 (1H, s)
108		(CDCl ₃) 3,16 (3H, s), 6,88 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 9,5-11,0 (1H, a)
109		(DMSO-d ₆) 7,1-7,25 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,9-8,0 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,0-12,0 (1H, a), 12,52 (1H, s)
110		(CDCl ₃) 3,22 (3H, s), 7,05-7,15 (3H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,71 (1H, s), 9,22 (1H, s), 14,14 (1H, s)

[Tabla 62]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
111		(CDCl ₃) 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 7,05-7,1 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,25-7,35 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,7 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 9,22 (1H, s), 14,17 (1H, s)
112		(CDCl ₃) 3,33 (3H, s), 7,1 (1H, s), 7,15-7,2 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,6-7,75 (4H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 9,05 (1H, s), 14,09 (1H, s)
113		(DMSO-d ₆) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,25 (3H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,0-8,05 (1H, m), 8,5-8,55 (1H, m), 11,52 (1H, s)
114		(DMSO-d ₆) 3,17 (3H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,85-7,95 (3H, m), 12,5-13,5 (1H, a), 13,79 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
115		(DMSO- d_6) 3,26 (3H, s), 7,25-7,3 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,95 (3H, m), 8,05-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m)
116		(CDCl $_3$) 3,17 (3H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 9,12 (1H, s), 14,05 (1H, s)
117		(CDCl $_3$) 3,25 (3H, s), 6,75-6,9 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,2-7,3 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,8-7,85 (1H, m), 9,03 (1H, s), 14,11 (1H, s)

[Tabla 63]

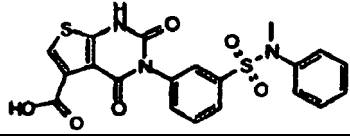
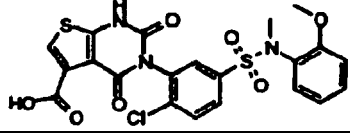
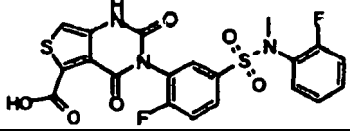
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
118		(CDCl $_3$) 3,22 (3H, s), 7,08 (1H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 8,55-8,65 (2H, m)
119		(DMSO- d_6) 3,23 (3H, s), 3,8 (3H, s), 6,9-6,95 (1 H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 7,7-7,85 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 12,03 (1H, s), 14,29 (1H, s)
120		(DMSO- d_6) 3,12 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,85-6,9 (2H, m), 6,95-7,0 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,85-7,95 (2H, m), 12,03 (1H, s), 14,3 (1H, s)
121		(DMSO- d_6) 3,51 (3H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,7-7,8 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 7,95-8,0 (1H, m), 9,74 (1H, s), 12,02 (1H, s), 13,5-15,0 (1H, a)
122		(DMSO- d_6) 3,67 (3H, s), 6,6-6,75 (3H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,84 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,49 (1H, s), 12,04 (1H, s), 14,22 (1H, s)
123		(DMSO- d_6) 3,69 (3H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,08 (1H, s), 12,03 (1H, s), 14,24 (1H, s)
124		(DMSO- d_6) 3,17 (3H, s), 3,47 (3H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,9 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,02 (1H, s), 14,31 (1H, s)

[Tabla 64]

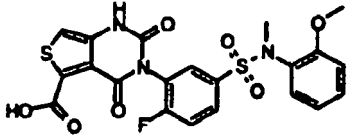
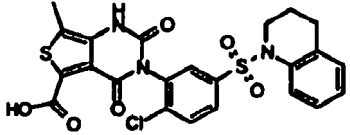
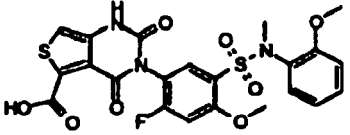
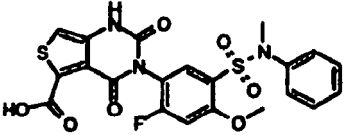
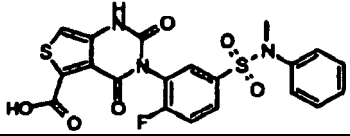
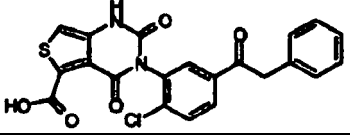
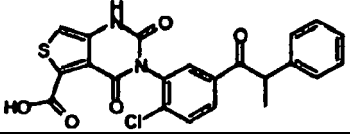
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
125		(DMSO-d ₆) 3,18 (3H, s), 3,69 (3H, s), 6,55-6,7 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,35-7,4 (1H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 7,85-8,05 (2H, m), 12,04 (1H, s), 14,26 (1H, s)
126		(DMSO-d ₆) 3,18 (3H, s), 7,1-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,03 (1H, s), 14,29 (1H, s)
127		(DMSO-d ₆) 3,19 (3H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 12,04 (1H, s), 14,27 (1H, s)
128		(DMSO-d ₆) 3,15 (3H, s), 7,05-7,25 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,9 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,05 (1H, s), 14,29 (1H, s)
129		(DMSO-d ₆) 3,15 (3H, s), 7,1-7,15 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,7 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,9-7,95 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,28 (1H, s)
130		(DMSO-d ₆) 3,19 (3H, s), 7,05-7,1 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,9-8,0 (2H, m), 12,06 (1H, s), 14,3 (1H, s)
131		(DMSO-d ₆) 3,16 (3H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,25-7,45 (3H, m), 7,55-7,6 (1H, m), 7,85-7,9 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,1 (1H, s), 12,06 (1H, s), 14,31 (1H, s)

[Tabla 65]

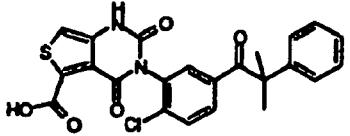
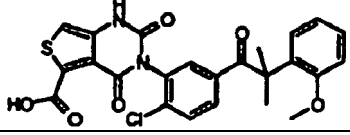
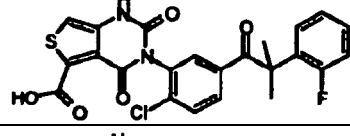
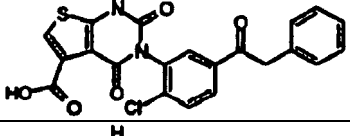
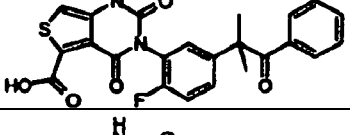
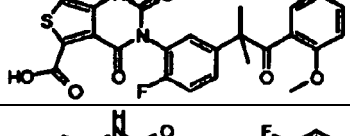
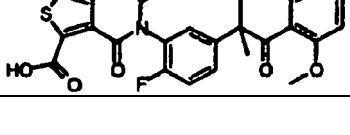
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
132		(DMSO-d ₆) 3,13 (3H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,86 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,03 (1H, s), 14,3 (1H, s)
133		(DMSO-d ₆) 3,17 (3H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,9 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,0 (1H, s), 14,25 (1H, s)
134		(DMSO-d ₆) 3,15 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85-7,9 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,03 (1H, s), 14,27 (1H, s)
135		(DMSO-d ₆) 3,16 (3H, s), 7,05-7,1 (2H, m), 7,25-7,4 (4H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,7-7,8 (3H, m), 11,95 (1H, s), 14,77 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
136		(DMSO-d ₆) 3,16 (3H, s), 7,05-7,1 (2H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,7-7,8 (3H, m), 7,98 (1H, s), 12,95 (1H, s), 14,31 (1H, s)
137		(DMSO-d ₆) 3,16 (3H, s), 3,47 (3H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,85-7,95 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 2,1 Hz), 12,5-13,5 (1H, a), 13,83 (1H, s a)
138		(DMSO-d ₆) 3,17 (3H, s), 7,1-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,02 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 2,3 Hz), 12,03 (1H, s), 14,31 (1H, s)

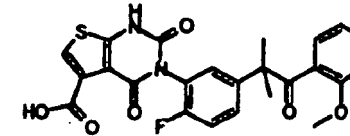
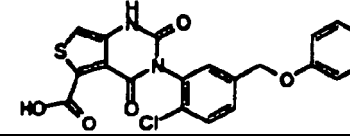
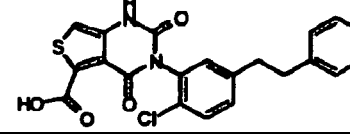
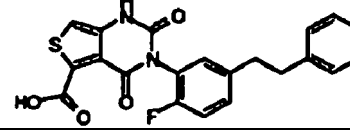
[Tabla 66]

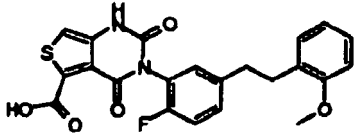
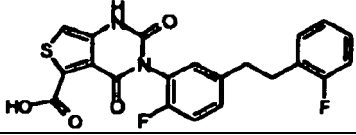
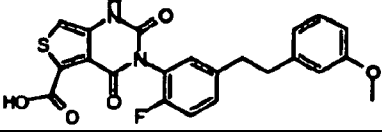
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
139		(DMSO-cl6) 3,16 (3H, s), 3,47 (3H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,3-7,35 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,6-7,7 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,0 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 2,5 Hz), 12,02 (1H, s), 14,32 (1H, s)
140		(DMSO-d ₆) 1,6-1,7 (2H, m), 2,45-2,55 (5H, m), 3,75-3,8 (2H, m), 7,05-7,25 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,6-7,65 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,1 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,94 (1H, s), 14,22 (1H, s)
141		(CD30D) 3,36 (3H, s), 3,54 (3H, s), 4,01 (3H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,15-7,35 (4H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz)
142		(DMSO-d ₆) 3,3 (3H, s), 3,87 (3H, s), 7,15-7,4 (6H, m), 7,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,95 (1H, s), 14,39 (1H, s)
143		(DMSO-d ₆) 3,17 (3H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,4 (4H, m), 7,6-7,75 (2H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,29 (1H, s)
144		(DMSO-d ₆) 4,42 (2H, s), 7,2-7,45 (6H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,2 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,06 (1H, s a), 14,32 (1H, s a)
145		(DMSO-d ₆) 1,4-1,5 (3H, m), 4,9-5,0 (1H, m), 7,15-7,45 (6H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,1-8,15 (1H, m), 8,2-8,3 (1H, m), 12,0-12,1 (1H, m), 14,2-14,35 (1H, m)

[Tabla 67]

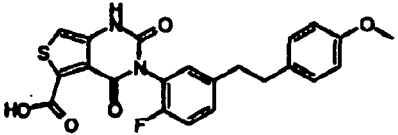
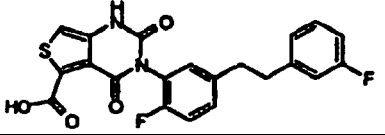
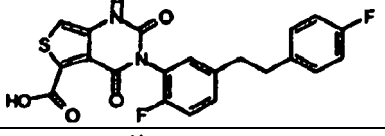
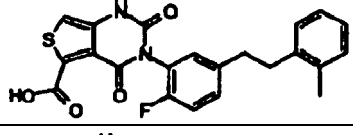
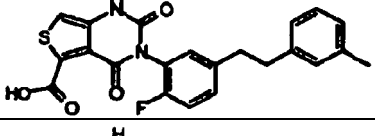
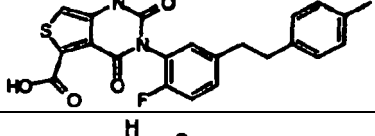
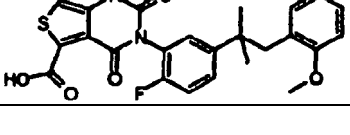
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
146		(DMSO- d_6) 1,57 (6H, s), 7,25-7,45 (7H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 11,9-12,1 (1H, a), 14,2-14,4 (1H, a)
147		(DMSO- d_6) 1,55 (3H, s), 1,57 (3H, s), 3,33 (3H, s), 6,8-6,85 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,5-7,55 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 12,0 (1H, s), 14,37 (1H, s a)
148		(DMSO- d_6) 1,6 (3H, s), 1,62 (3H, s), 7,0-7,15 (1H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,65-7,75 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,03 (1H, s), 14,3 (1H, s a)
149		(DMSO- d_6) 4,42 (2H, s), 7,2-7,35 (5H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,94 (1H, s), 8,15-8,3 (2H, m), 13,84 (1H, s)
150		(DMSO- d_6) 1,55 (6H, s), 7,25-7,55 (8H, m), 7,6-7,65 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,46 (1H, s a)
151		(DMSO- d_6) 1,49 (3H, s), 1,5 (3H, s), 3,66 (3H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,25-7,5 (4H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,5 (1H, s)
152		(DMSO- d_6) 1,536 (3H, s), 1,543 (3H, s), 3,61 (3H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,45-7,6 (2H, m), 11,98 (1H, s), 14,5 (1H, s)

[Tabla 68]

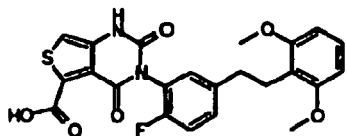
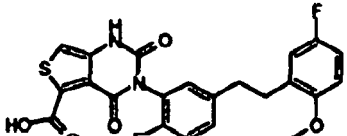
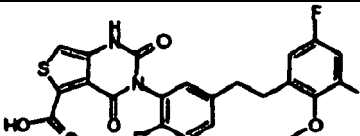
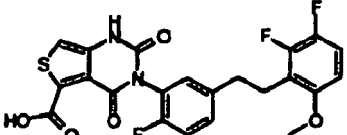
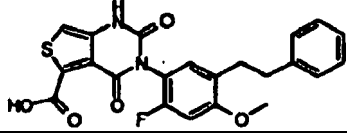
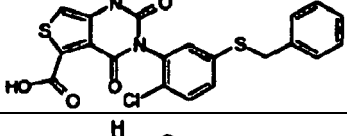
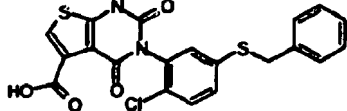
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
153		(DMSO- d_6) 1,49 (3H, s), 1,5 (3H, s), 3,66 (3H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,25-7,55 (4H, m), 7,94 (1H, s), 12,8-13,1 (1H, a), 14,01 (1H, s)
154		(DMSO- d_6) 5,15 (2H, s), 6,9-7,1 (3H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,4 (1H, s), 7,55-7,65 (1H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,42 (1H, s)
155		(DMSO- d_6) 2,85-2,95 (4H, m), 7,1-7,6 (9H, m), 12,04 (1H, s), 14,46 (1H, s)
156		(DMSO- d_6) 2,8-3,0 (4H, m), 7,15-7,45 (9H, m), 12,03 (1H, s), 14,46 (1H, s a)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
157		(DMSO- d_6) 2,8-2,9 (4H, m), 3,79 (3H, s), 6,8-6,9 (1 H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,1-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,02 (1H, s), 14,48 (1H, s a)
158		(DMSO- d_6) 2,85-3,0 (4H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,2-7,45 (6H, m), 12,03 (1H, s), 14,46 (1H, s a)
159		(DMSO- d_6) 2,8-2,95 (4H, m), 3,72 (3H, s), 6,7-6,85 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 11,95-12,1 (1H, a), 14,35-14,55 (1H, a)

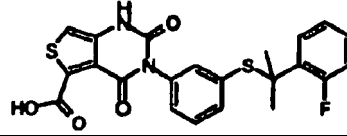
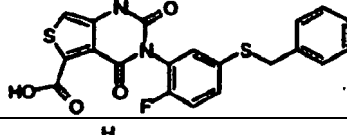
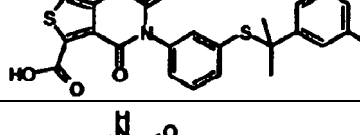
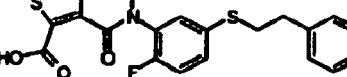
[Tabla 69]

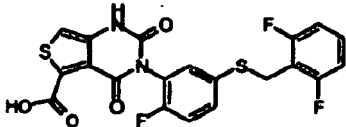
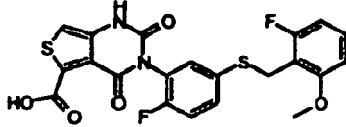
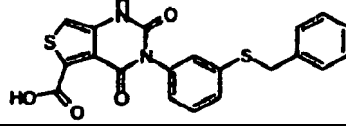
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
160		(DMSO- d_6) 2,75-2,95 (4H, m), 3,71 (3H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,01 (1H, s a), 14,4-14,55 (1H, a)
161		(DMSO- d_6) 2,85-3,0 (4H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m), 12,03 (1H, s a), 14,3-14,6 (1H, a)
162		(DMSO- d_6) 2,8-2,95 (4H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,2-7,45 (6H, m), 12,03 (1H, s a), 14,3-14,6 (1H, a)
163		(DMSO- d_6) 2,28 (3H, s), 2,8-2,9 (4H, m), 7,05-7,25 (4H, m), 7,25-7,5 (4H, m), 12,04 (1H, s a), 14,47 (1H, s a)
164		(DMSO- d_6) 2,27 (3H, s), 2,8-2,95 (4H, m), 6,95-7,1 (3H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,03 (1H, s a), 14,47 (1H, s a)
165		(DMSO- d_6) 2,25 (3H, s), 2,8-2,95 (4H, m), 7,05-7,15 (4H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,03 (1H, s a), 14,35-14,6 (1H, a)
166		(DMSO- d_6) 1,23 (3H, s), 1,25 (3H, s), 2,85 (2H, s), 3,67 (3H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,55 (1H, s)

[Tabla 70]

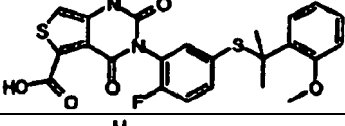
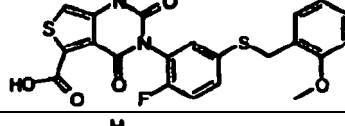
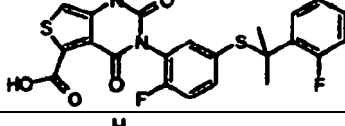
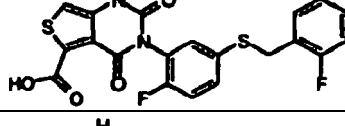
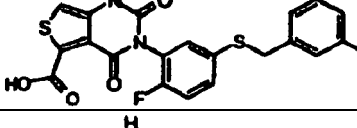
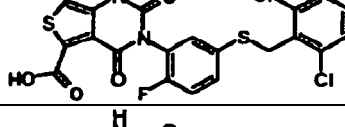
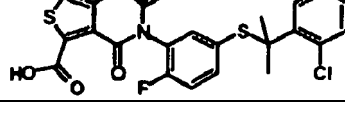
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
167		(DMSO-d ₆) 2,65-2,75 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,75 (6H, s), 6,55-6,7 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,0 (1H, s), 14,48 (1H, s a)
168		(DMSO-d ₆) 2,8-2,95 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,9-7,1 (3H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,01 (1H, s), 14,46 (1H, s a)
169		(DMSO-d ₆) 2,85-2,95 (4H, m), 3,75 (3H, s), 6,9-7,05 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m), 7,3-7,45 (4H, m), 12,01 (1H, s), 14,45 (1H, s a)
170		(DMSO-d ₆) 2,75-2,85 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,15-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, s), 11,99 (1H, s), 14,46 (1H, s a)
171		(DMSO-d ₆) 2,75-2,9 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,08 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,15-7,35 (6H, m), 7,38 (1H, s), 11,97 (1H, s), 14,55 (1H, s a)
172		(DMSO-d ₆) 4,28 (2H, s), 7,2-7,35 (3H, m), 7,35-7,5 (4H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,06 (1H, s), 14,41 (1H, s)
173		(DMSO-d ₆) 4,29 (2H, s), 7,2-7,45 (6H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,94 (1H, s), 13,03 (1H, s), 13,94 (1H, s)

[Tabla 71]

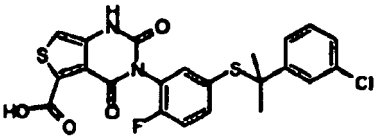
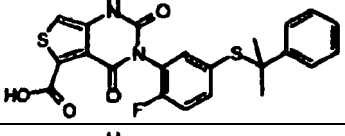
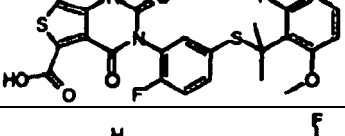
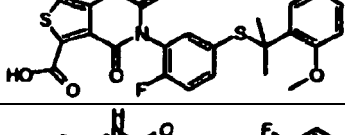
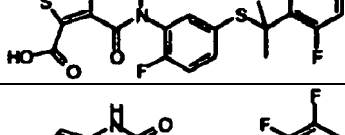
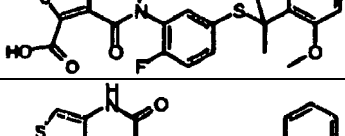
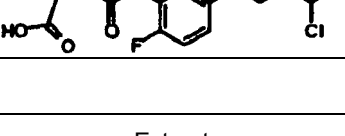
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
174		(DMSO-d ₆) 1,69 (6H, s), 7,0-7,2 (4H, m), 7,25-7,4 (5H, m), 11,89 (1H, s), 14,86 (1H, s)
175		(DMSO-d ₆) 4,24 (2H, s), 7,2-7,5 (8H, m), 7,62 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 2,2 Hz), 12,05 (1H, s), 14,41 (1H, s)
176		(DMSO-d ₆) 1,65 (6H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,45 (8H, m), 11,88 (1H, s), 14,83 (1H, s)
177		(DMSO-d ₆) 2,8-2,9 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 7,15-7,55 (8H, m), 7,58 (1H, dd, J = 6,8 Hz 2,3 Hz)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
178		(DMSO- d_6) 4,21 (2H, s), 7,0-7,15 (2H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,5-7,65 (2H, m), 12,0 (1H, s), 14,37 (1H, s)
179		(DMSO- d_6) 3,76 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,75-6,9 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,45-7,6 (2H, m)
180		(DMSO- d_6) 4,27 (2H, s), 7,15-7,5 (1 OH, m), 11,93 (1H, s), 14,88 (1H, s)

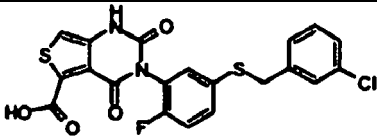
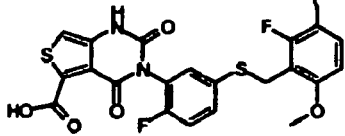
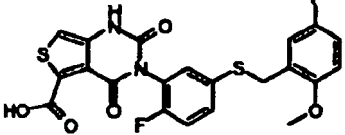
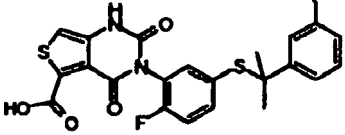
[Tabla 72]

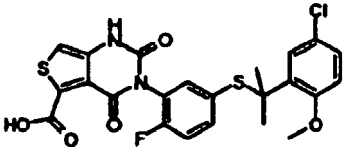
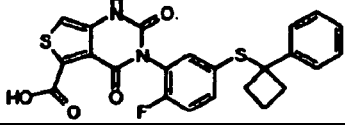
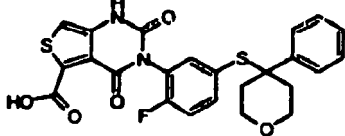
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
181		(DMSO- d_6) 1,65-1,7 (6H, m), 3,86 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,0-7,15 (3H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 6,9 Hz, 2,2 Hz), 11,98 (1H, s), 14,38 (1H, s)
182		(DMSO- d_6) 3,79 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 2,2 Hz), 12,02 (1H, s), 14,39 (1H, s)
183		(DMSO- d_6) 1,69 (6H, s), 7,0-7,35 (6H, m), 7,37 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 2,2 Hz), 11,98 (1H, s), 14,37 (1H, s a)
184		(DMSO- d_6) 4,24 (2H, s), 7,05-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 2,5 Hz), 12,03 (1H, s), 14,38 (1H, s)
185		(DMSO- d_6) 4,25 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,2 (2H, m), 7,25-7,5 (4H, m), 7,62 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 2,3 Hz), 12,03 (1H, s), 14,37 (1H, s)
186		(DMSO- d_6) 4,4 (2H, s), 7,3-7,6 (6H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,37 (1H, s)
187		(DMSO- d_6) 1,75-1,8 (6H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,97 (1H, s), 14,37 (1H, s)

[Tabla 73]

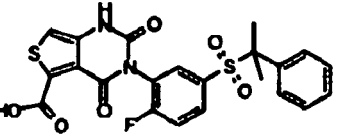
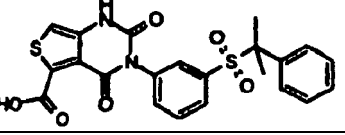
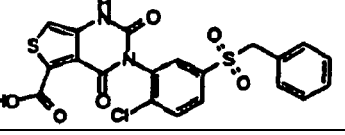
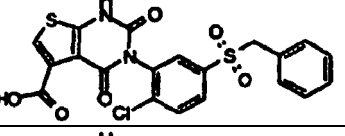
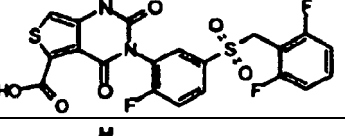
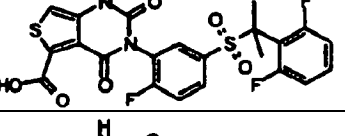
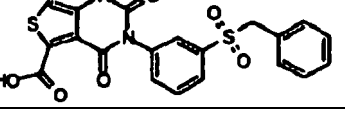
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
188		(DMSO- d_6) 1,65 (6H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25,7,45 (6H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,38 (1H, s)
189		(DMSO- d_6) 1,64 (6H, s), 7,15-7,35 (5H, m), 7,37 (1H, s), 7,4-7,45 (2H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 2,3 Hz), 11,99 (1H, s), 14,37 (1H, s a)
190		(DMSO- d_6) 1,75-1,85 (6H, m), 3,77 (3H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,4-7,45 (1H, m), 11,97 (1H, s), 14,4 (1H, s a)
191		(DMSO- d_6) 1,65-1,7 (6H, m), 3,85 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,4 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 2,2 Hz), 11,98 (1H, s), 14,39 (1H, s a)
192		(DMSO- d_6) 1,81 (6H, s), 6,9-7,05 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,45-7,5 (1H, m), 11,97 (1H, s), 14,38 (1H, s a)
193		(DMSO- d_6) 1,8-1,85 (6H, m), 3,76 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,15-7,45 (5H, m), 11,98 (1H, s), 14,38 (1H, s a)
194		(DMSO- d_6) 4,29 (2H, s), 7,2-7,35 (2H, m), 7,35-7,55 (5H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,38 (1H, s a)

[Tabla 74]

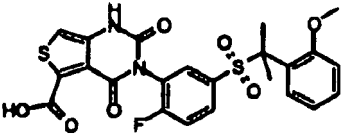
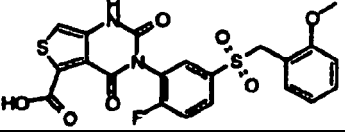
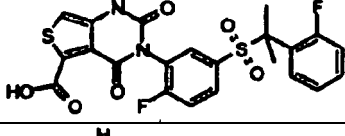
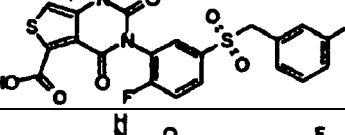
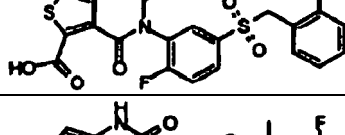
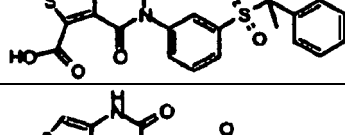
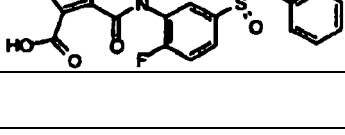
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
195		(DMSO- d_6) 4,24 (2H, s), 7,25-7,5 (7H, m), 7,6-7,65 (1H, m), 12,03 (1H, s), 14,38 (1H, s a)
196		(DMSO- d_6) 3,73 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,1-7,6 (5H, m)
197		(DMSO- d_6) 3,77 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,95-7,15 (3H, m), 7,35-7,5 (3H, m), 7,6-7,65 (1H, m), 12,06 (1H, s), 14,41 (1H, s)
198		(DMSO- d_6) 1,6-1,7 (6H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,5-7,55 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,4 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
199		(DMSO- d_6) 1,66 (3H, s), 1,67 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,0 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,41 (1H, s a)
200		(DMSO- d_6) 1,75-1,9 (1H, m), 2,15-2,3 (1H, m), 2,4-2,65 (4H, m), 7,0-7,2 (4H, m), 7,2-7,35 (3H, m), 7,37 (1H, s), 7,45-7,5 (1H, m), 11,98 (1H, s), 14,41 (1H, s a)
201		(DMSO- d_6) 2,05-2,25 (4H, m), 3,5-3,65 (2H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15-7,4 (8H, m), 11,98 (1H, s), 14,38 (1H, s a)

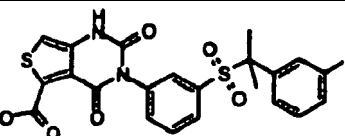
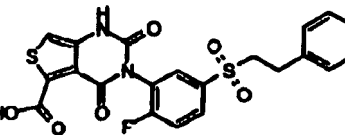
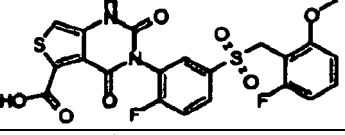
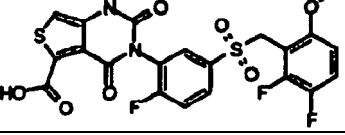
[Tabla 75]

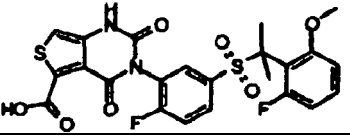
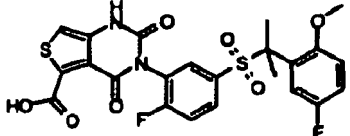
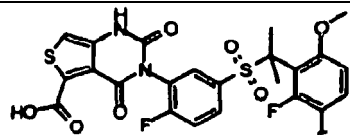
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
202		(DMSO- d_6) 1,73 (6H, s), 7,3-7,4 (7H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,95 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 2,2 Hz), 12,01 (1H, s), 14,25 (1H, s)
203		(DMSO- d_6) 1,7 (6H, s), 6,89 (1 H, s), 7,2-7,4 (6H, m), 7,5-7,7 (3H, m)
204		(DMSO- d_6) 4,77 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 12,08 (1H, s), 14,26 (1H, s)
205		(DMSO- d_6) 4,77 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,8-8,0 (3H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,78 (1H, s)
206		(DMSO- d_6) 4,76 (2H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,95-8,1 (2H, m), 12,02 (1H, s), 14,26 (1H, s)
207		(DMSO- d_6) 1,89 (6H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 12,0 (1 H, s), 14,28 (1H, s)
208		(DMSO- d_6) 4,72 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,39 (1H, s), 7,7-7,95 (4H, m), 11,97 (1H, s), 14,72 (1H, s)

[Tabla 76]

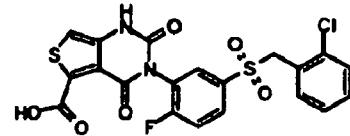
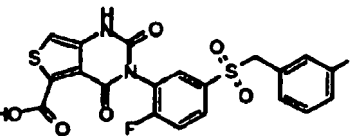
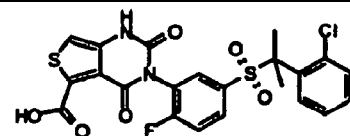
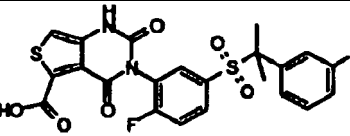
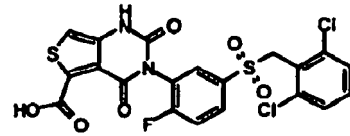
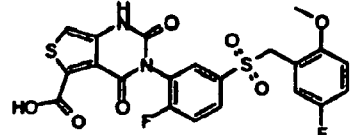
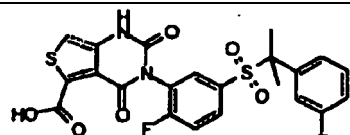
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
209		(DMSO- d_6) 1,86 (6H, s), 3,35 (3H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,9-7,0 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,4=7,45 (1H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,29 (1H, s)
210		(DMSO- d_6) 3,46 (3H, s), 4,63 (2H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,6-7,75 (2H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,26 (1H, s)
211		(DMSO- d_6) 1,81 (6H, s), 7,05-7,2 (2H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,5-7,65 (2H, m), 7,98 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 2,3 Hz), 12,01 (1H, s), 14,27 (1H, s)
212		(DMSO- d_6) 4,81 (2H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,04 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 2,6 Hz), 12,05 (1H, s), 14,24 (1H, s)
213		(DMSO- d_6) 4,7-4,8 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,05 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 2,5 Hz), 12,03 (1H, s), 14,25 (1H, s)
214		(DMSO- d_6) 1,75-1,85 (6H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,6-7,8 (3H, m), 11,91 (1H, s), 14,72 (1H, s)
215		(DMSO- d_6) 4,74 (2H, s), 7,15-7,2 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,37 (1H, s), 7,65-7,75 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 2,5 Hz), 12,04 (1H, s), 14,24 (1H, s)

[Tabla 77]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
216		(DMSO- d_6) 1,72 (6H, s), 7,1-7,25 (3H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 11,92 (1H, s), 14,7 (1H, s)
217		(DMSO- d_6) 2,85-2,95 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 7,15-7,3 (5H, m), 7,37 (1H, s), 7,7-7,8 (1H, m), 8,1-8,15 (1H, m), 8,27 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 2,6 Hz), 12,05 (1H, s), 14,23 (1H, s a)
218		(DMSO- d_6) 3,47 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,8-6,9 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,27 (1H, s a)
219		(DMSO- d_6) 3,45 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,7-6,75 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,85-8,0 (2H, m), 12,01 (1H, s), 14,25 (1H, s a)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
220		(DMSO- d_6) 1,9-2,0 (6H, m), 3,38 (3H, s), 6,65-6,8 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,55-7,6 (1H, m), 7,95-8,0 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,28 (1H, s a)
221		(DMSO- d_6) 1,85 (6H, s), 3,34 (3H, s), 6,84 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 5,2 Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,4-7,45 (1H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,29 (1H, s a)
222		(DMSO- d_6) 1,9-2,0 (6H, m), 3,36 (3H, s), 6,65-6,7 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,5-7,65 (2H, m), 7,95-8,0 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,28 (1H, s a)

[Tabla 78]

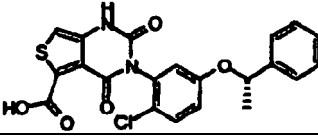
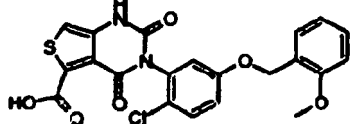
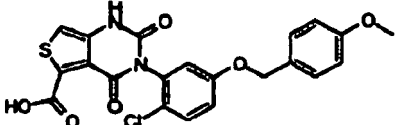
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
223		(DMSO- d_6) 4,85 (2H, s), 7,3-7,45 (5H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,05-8,1 (1H, m), 12,03 (1H, s), 14,25 (1H, s a)
224		(DMSO- d_6) 4,81 (2H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,05-8,1 (1H, m), 12,05 (1H, s), 14,24 (1H, s a)
225		(DMSO- d_6) 1,95 (6H, s), 7,25-7,45 (5H, m), 7,5-7,65 (2H, m), 8,03 (1H, dd, $J = 6,8$ Hz, 2,4 Hz), 12,0 (1H, s), 14,28 (1H, s)
226		(DMSO- d_6) 1,72 (6H, s), 7,3-7,5 (6H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 8,01 (1H, dd, $J = 6,7$ Hz, 2,3 Hz), 12,02 (1H, s), 14,25 (1H, s)
227		(DMSO- d_6) 4,96 (2H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 8,15-8,2 (1H, m), 12,05 (1H, s), 14,28 (1H, s)
228		(DMSO- d_6) 3,43 (3H, s), 4,6-4,7 (2H, m), 6,85-6,9 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,65-7,7 (1H, m), 7,75-7,85 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,04 (1H, s), 14,29 (1H, s)
229		(DMSO- d_6) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,6 (1H, t, $J = 9,1$ Hz), 7,9-8,0 (1H, m), 12,04 (1H, s), 14,28 (1H, s a)

[Tabla 79]

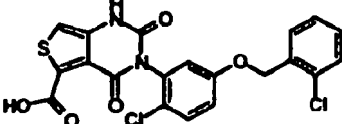
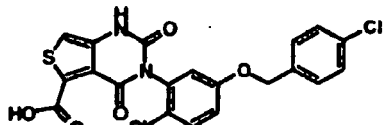
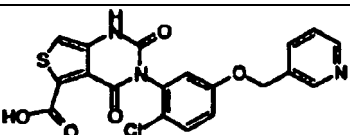
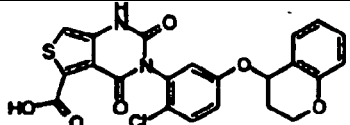
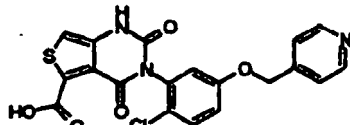
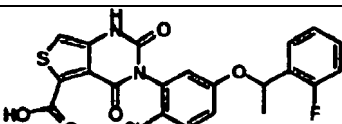
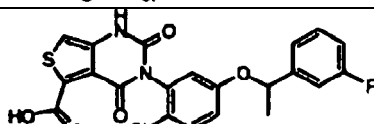
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
230		(DMSO- d_6) 1,86 (6H, s), 6,87 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,35-7,45 (4H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,95-8,0 (1H, m), 12,03 (1H, s), 14,3 (1H, s a)
231		(DMSO- d_6) 1,8-1,95 (1H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 2,55-2,7 (2H, m), 3,0-3,15 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,2-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,28 (1H, s a)
232		(DMSO- d_6) 2,2-2,35 (2H, m), 3,05-3,2 (2H, m), 3,8-3,9 (2H, m), 7,2-7,4 (7H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,25 (1H, s a)
233		(DMSO- d_6) 3,75-3,85 (6H, m), 4,96 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,39 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,53 (1H, s)
234		(DMSO- d_6) 1,7-2,1 (4H, m), 2,65-2,9 (2H, m), 5,45-5,5 (1H, m), 7,1-7,45 (7H, m), 7,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 12,0,12,1 (1H, m), 14,45 (1H, s)
235		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,15-7,5 (6H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,43 (1H, s)
236		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,5 (5H, m), 7,58 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 12,05 (1H, s), 14,43 (1H, s)

[Tabla 80]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
237		(DMSO- d_6) 5,09 (2H, s), 7,15-7,3 (3H, m), 7,32 (1H, d, $J = 2,9$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,5-7,6 (3H, m), 12,04 (1H, s), 14,44 (1H, s)
238		(DMSO- d_6) 5,13 (2H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz 3,0 Hz), 7,3-7,5 (5H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,44 (1H, s)
239		(DMSO- d_6) 3,76 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,05 (2H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 9,1$ Hz, 3,1 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,57 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 12,04 (1H, s), 14,44 (1H, s)
240		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,23 (1H, dd, $J = 6,1$ Hz, 2,9 Hz), 7,25-7,5 (7H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,42 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
241		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 6,1 Hz, 2,9 Hz), 7,25-7,5 (7H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,42 (1H, s)
242		(DMSO- d_6) 3,82 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,95-7,0 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,9 Hz), 7,3-7,45 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,04 (1H, s), 14,46 (1H, s),
243		(DMSO- d_6) 3,76 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,3 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz) 12,04 (1H, s), 14,46 (1H, s)

[Tabla 81]

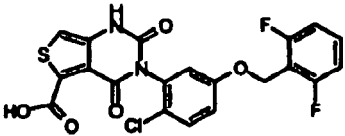
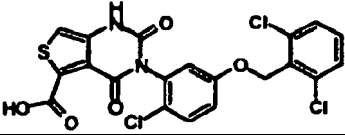
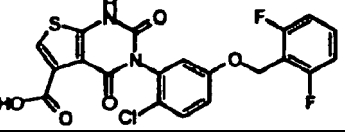
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
244		(DMSO- d_6) 5,18 (2H, s), 7,02 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,7 Hz), 7,25-7,4 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 8,58 (1H, d, J = 4,5 Hz), 11,0-12,5 (1H, a)
245		(DMSO- d_6) 5,11 (2H, s), 7,15-7,2 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,41 (1H, s), 7,45-7,55 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,06 (1H, s), 14,43 (1H, s)
246		(DMSO- d_6) 5,16 (2H, s), 7,1-7,25 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,85-7,95 (1H, m), 8,5-8,6 (1H, m), 8,69 (1H, s), 11,0-13,0 (1H, a)
247		(DMSO- d_6) 2,1-2,25 (2H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,2-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,0-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
248		(DMSO- d_6) 5,2 (2H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55-8,65 (2H, m), 11,0-13,0 (1H, a)
249		(DMSO- d_6) 1,6 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,65-5,75 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,3 (3H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,42 (1H, s)
250		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 11,95-12,0 (1H, m), 14,41 (1H, s)

[Tabla 82]

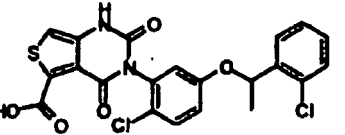
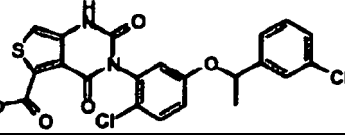
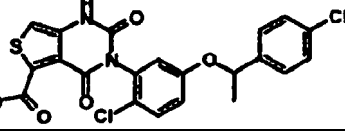
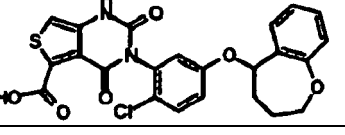
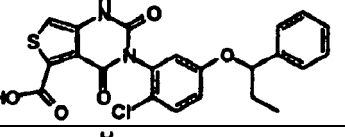
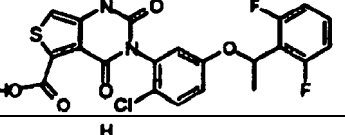
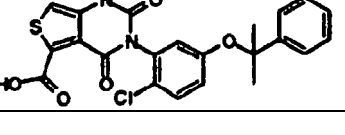
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
251		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,45-5,6 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,4 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,45-7,55 (3H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
252		(DMSO- d_6) 1,35-1,5 (1H, m), 1,65-2,05 (5H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 5,45,5,6 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J = 3,8$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 12,02 (1H, s), 14,43 (1H, s)
253		(DMSO- d_6) 1,73 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 6,07 (1H, c, $J = 6,6$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 3,0 Hz), 7,15-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 12,0 (1H, s), 14,4 (1H, s)
254		(DMSO- d_6) 1-53 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 5,68 (1H, c, $J = 6,2$ Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,2 (1H, t, $J = 3,2$ Hz), 7,25-7,4 (3H, m), 7,47 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 12,01 (1H, s), 14,45 (1H, s)
255		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 3,7-3,75 (3H, m), 5,4-5,5 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,95-7,1 (3H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,0$ Hz, 1,6 Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,43 (1H, s)
256		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 3,73 (3H, s), 5,4-5,5 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,44 (1H, s)
257		(DMSO- d_6) 0,93 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,9-2,05 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 5,55 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,95-7,25 (4H, m), 7,35-7,5 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,4 (1H, s)

[Tabla 83]

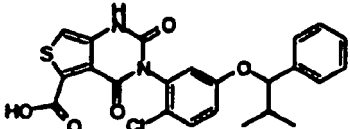
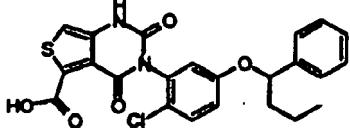
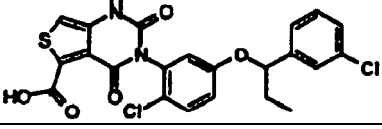
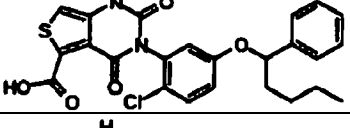
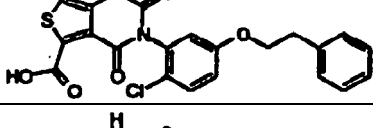
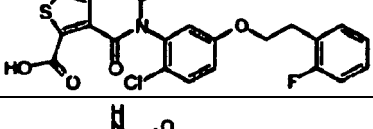
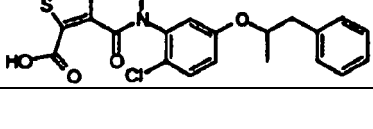
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
258		(DMSO- d_6) 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,9-2,05 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 5,5-5,6 (1H, m), 6,95-7,25 (4H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 7,52 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 12,99 (1H, s), 13,8-14,0 (1H, m)
259		(DMSO- d_6) 1,55-1,65 (3H, m), 5,65-5,8 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,45-7,6 (2H, m), 7,7-7,85 (3H, m), 12,03 (1H, s), 14,41 (1H, s)
260		(DMSO- d_6) 1,55-1,65 (3H, m), 5,6-5,7 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,4 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,45-7,55 (1H, m), 7,55-7,85 (4H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,4 (1H, s)
261		(DMSO- d_6) 1,55-1,65 (3H, m), 5,6-5,7 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,25 (1H, dd, $J = 6,6$ Hz, 3,0 Hz), 7,4 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,45-7,55 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 11,95-12,1 (1H, m), 14,4 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
262		(DMSO- d_6) 5,13 (2H, s), 7,15-7,3 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,4 (1H, s), 7,5-7,65 (2H, m), 12,03 (1H, s), 14,4 (1H, s)
263		(DMSO- d_6) 5,24 (2H, s), 7,2-7,65 (7H, m), 12,02 (1H, s), 14,39 (1H, s)
264		(DMSO- d_6) 5,12 (2H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,5-7,65 (2H, m), 7,94 (1H, s), 12,8-13,2 (1H, a), 13,93 (1H, s)

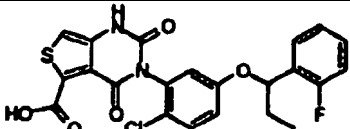
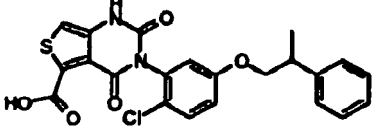
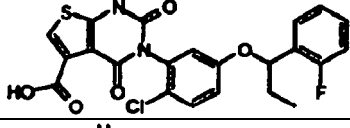
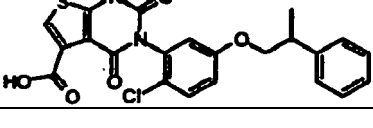
[Tabla 84]

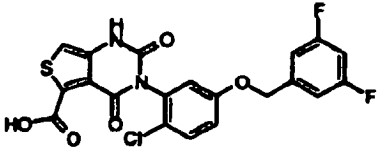
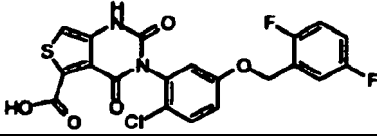
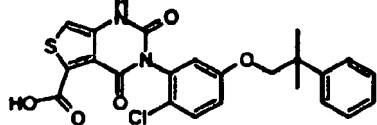
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
265		(DMSO- d_6) 1,59 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,71 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,39 (1H, s)
266		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, J = 6,2 Hz), 5,45-5,6 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,55 (7H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,39 (1H, s)
267		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 5,45-5,6 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 7,35-7,5 (6H, m), 11,9-12,05 (1H, m), 14,39 (1H, s)
268		(DMSO- d_6) 1,9-2,15 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,1-4,25 (1H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,95-7,45 (7H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
269		(DMSO- d_6) 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,75-2,0 (2H, m), 5,2-5,3 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,5 (8H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,39 (1H, s)
270		(DMSO- d_6) 1,71 (3H, d, J = 6,5 Hz), 5,81 (1H, c, J = 6,5 Hz), 7,0-7,15 (3H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,35-7,5 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,41 (1H, s)
271		(DMSO- d_6) 1,65-1,75 (6H, m), 6,64 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,25-7,5 (7H, m), 11,97 (1H, s), 14,42 (1H, s)

[Tabla 85]

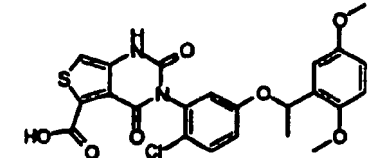
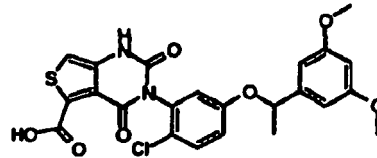
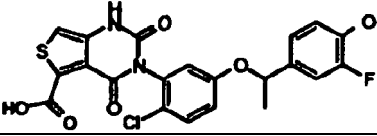
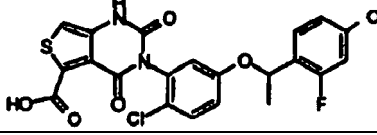
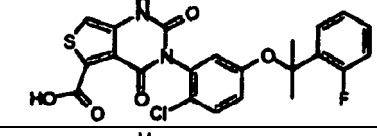
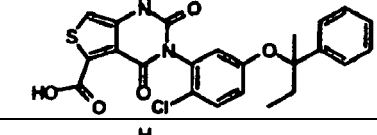
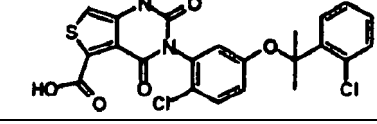
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
272		(DMSO- d_6) 0,82 (3H, d, J = 6,4 Hz), 0,95-1,05 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 5,0-5,1 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,5 (8H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,4 (1H, s)
273		(DMSO- d_6) 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,25-1,5 (2H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 5,3-5,35 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,5 (8H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,41 (1H, s a)
274		(DMSO- d_6) 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,75-2,0 (2H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,55 (6H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,4 (1H, s)
275		(DMSO- d_6) 0,85 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,2-1,45 (4H, m), 1,7-1,85 (1H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,5 (8H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,41 (1H, s)
276		(DMSO- d_6) 3,05 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,05-7,15 (1H, m), 7,2-7,35 (6H, m), 7,4 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,03 (1H, s), 14,45 (1H, s)
277		(DMSO- d_6) 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,05-7,35 (5H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 12,03 (1H, s), 14,45 (1H, s)
278		(DMSO- d_6) 1,22 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,8-2,9 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 4,6-4,75 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,15-7,35 (6H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,02 (1H, s), 14,46 (1H, s)

[Tabla 86]

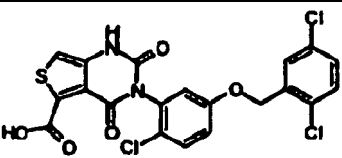
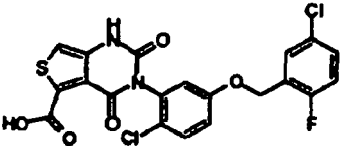
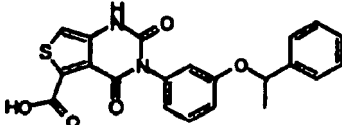
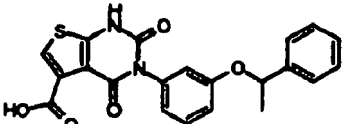
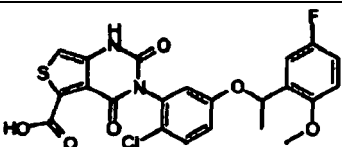
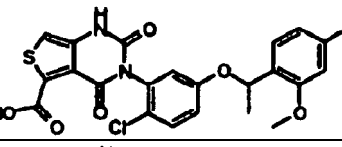
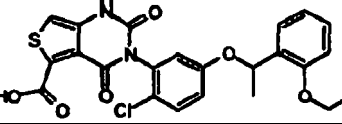
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
279		(DMSO- d_6) 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,8-2,05 (2H, m), 5,47 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,3-7,55 (4H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,35-14,45 (1H, m)
280		(DMSO- d_6) 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,15-3,3 (1H, m), 4,0-4,15 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 3,1 Hz), 7,15-7,45 (7H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 12,02 (1H, s), 14,45 (1H, s)
281		(DMSO- d_6) 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,8-2,05 (2H, m), 5,48 (1H, t, J = 6,5 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,55 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 3,4 Hz), 12,98 (1H, s), 13,93 (1H, s)
282		(DMSO- d_6) 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,15-3,3 (1H, m), 4,0-4,15 (2H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,4 (6H, m), 7,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (1H, s), 13,0 (1H, s), 13,98 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
283		(DMSO- d_6) 5,15 (2H, s), 7,15-7,3 (4H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,46 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,19 (1H, s)
284		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,2-7,5 (6H, m), 7,6 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,11 (1H, s), 14,44 (1H, s)
285		(DMSO- d_6) 1,4 (6H, s), 4,01 (2H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,0 (1H, s), 14,44 (1H, s)

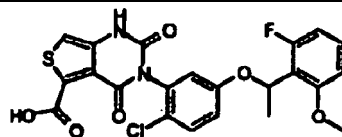
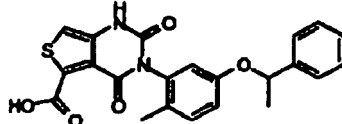
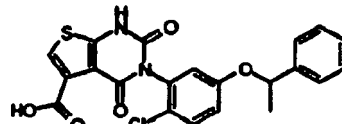
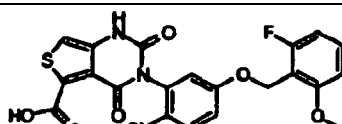
[Tabla 87]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
286		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,67 (3H, s), 3,75-3,85 (3H, m), 5,65 (1H, c, J = 6,3 Hz), 6,8-7,0 (4H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,9 Hz), 11,99 (1H, s), 14,42 (1H, s)
287		(DMSO- d_6) 1,55 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,31 (3H, s), 3,7-3,75 (3H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,5-6,6 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45-7,5 (1H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,41 (1H, s)
288		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 3,81 (3H, s), 5,4-5,5 (1H, m), 7,0-7,3 (5H, m), 7,4 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 1,6 Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,41 (1H, s)
289		(DMSO- d_6) 1,58 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,75 (3H, s), 5,55-5,7 (1H, m), 6,75-6,9 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,55 (4H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
290		(DMSO- d_6) 1,75 (6H, s), 6,78 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,0-7,55 (7H, m), 11,91 (1H, s), 14,0-14,8 (1H, a)
291		(DMSO- d_6) 0,8 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,65-1,7 (3H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 3,0 Hz), 7,25-7,45 (7H, m), 11,97 (1H, s), 14,43 (1H, s)
292		(DMSO- d_6) 1,83 (6H, s), 6,69 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,3-7,5 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 1,8 Hz), 11,96 (1H, s), 14,42 (1H, s)

[Tabla 88]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
293		(DMSO- d_6) 5,15 (2H, s), 7,15-7,75 (7H, m), 12,03 (1H, s), 14,41 (1H, s)
294		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,23 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,2 Hz), 7,3-7,45 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,65-7,7 (1H, m), 12,03 (1H, s), 14,41 (1H, s)
295		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,45-5,55 (1H, m), 6,85-6,9 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,45 (7H, m), 11,9 (1H, s)
296		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, J = 6,4 Hz), 5,5 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,85-6,9 (1H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,25-7,4 (4H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 7,99 (1H, s), 12,86 (1H, s), 14,43 (1H, s)
297		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,84 (3H, s), 5,6-5,7 (1H, m), 6,85-7,55 (7H, m), 11,99 (1H, s), 14,42 (1H, s)
298		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,85-3,9 (3H, m), 5,6-5,7 (1H, m), 6,75-6,8 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,2 Hz), 12,0 (1H, s), 14,44 (1H, s)
299		(DMSO- d_6) 1,3-1,4 (3H, m), 1,54 (3H, d, J = 6,3 Hz), 4,05-4,2 (2H, m), 5,65-5,75 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 9,1 Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)

[Tabla 89]

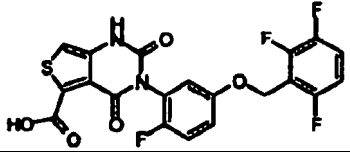
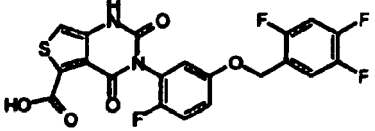
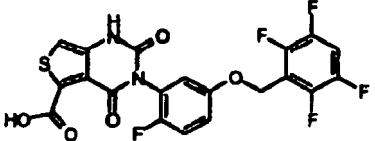
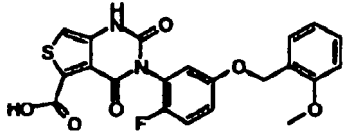
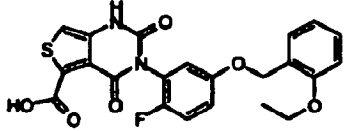
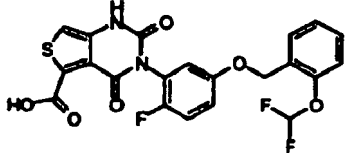
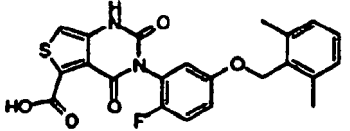
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
300		(DMSO- d_6) 1,66 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,85-3,9 (3H, m), 5,8-5,9 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,25-7,4 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 12,0 (1H, s), 14,42 (1H, s)
301		(DMSO- d_6) 1,5-1,6 (3H, m), 1,95 (3H, s), 5,4-5,5 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 2,6 Hz), 7,15-7,45 (7H, m), 11,85-11,95 (1H, m), 14,76 (1H, s)
302		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, J = 6,3 Hz), 5,52 (1H, c, J = 6,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,15-7,5 (7H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 12,99 (1H, s), 13,95 (1H, s)
303		(DMSO- d_6) 3,85 (3H, s), 5,03 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 3,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 12,06 (1H, s), 14,43 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
304		(DMSO- d_6) 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,0-6,1 (1H, m), 6,8-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 11,89 (1H, s), 14,86 (1H, s)
305		(DMSO- d_6) 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,05 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,8-7,0 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 7,99 (1H, s), 12,92 (1H, s), 14,43 (1H, s)
306		(DMSO- d_6) 1,56 (3H, d, J = 5,7 Hz), 5,45-5,55 (1H, m), 7,0-7,5 (8H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,4 (1H, s a)

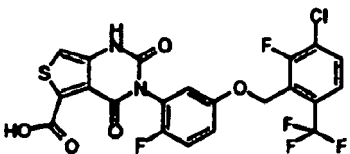
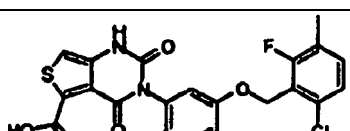
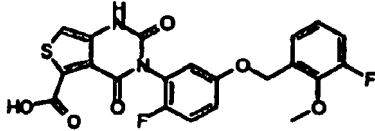
[Tabla 90]

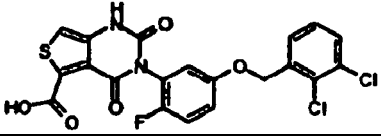
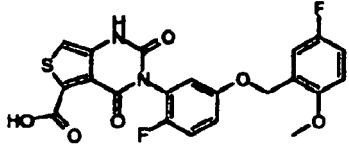
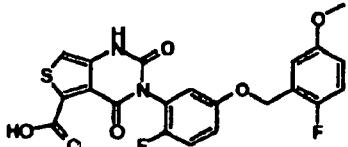
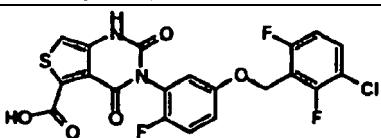
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
307		(DMSO- d_6) 1,52 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,84 (3H, s), 5,55-5,65 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,15 (4H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,35-7,4 (1H, m), 11,98 (1H, s), 14,4 (1H, s)
308		(DMSO- d_6) 5,2-5,35 (2H, m), 7,25 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,41 (1H, s), 7,55-7,65 (2H, m), 7,75-7,8 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 12,05 (1H, s), 14,43 (1H, s)
309		(DMSO- d_6) 3,26 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,95-7,0 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 9,3 Hz), 12,04 (1H, s), 14,46 (1H, s)
310		(DMSO- d_6) 3,83 (3H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,4 (1H, s)
311		(DMSO- d_6) 1,66 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,8-3,9 (3H, m), 5,75-5,85 (1H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,39 (1H, s)
312		(DMSO- d_6) 2,48 (3H, s), 5,09 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,04 (1H, s), 14,45 (1H, s)
313		(DMSO- d_6) 5,1 (2H, s), 6,95-7,0 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,3-7,5 (7H, m), 11,88 (1H, s), 14,89 (1H, s)

[Tabla 91]

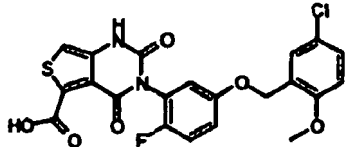
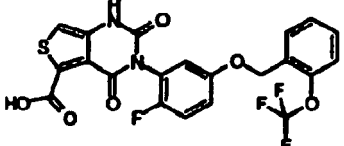
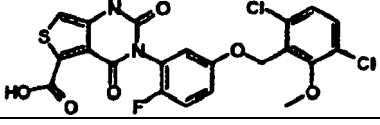
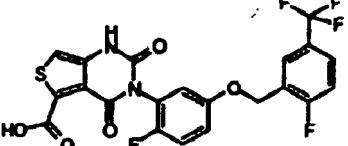
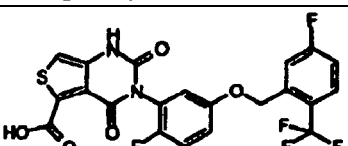
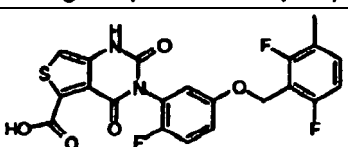
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
314		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,2-7,3 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,38 (1H, s)
315		(DMSO- d_6) 5,08 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,35-7,4 (2H, m), 7,55-7,7 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 12,0 (1H, s), 14,4 (1H, s)
316		(DMSO- d_6) 5,2 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,38 (1H, s)
317		(DMSO- d_6) 3,82 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,95-7,0 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 3,2 Hz), 7,3-7,45 (4H, m), 12,01 (1H, s), 14,44 (1H, s)
318		(DMSO- d_6) 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,09 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,03 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,3-7,45 (4H, m), 12,01 (1H, s), 14,43 (1H, s)
319		(DMSO- d_6) 5,08 (2H, s), 7,05-7,5 (7H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,42 (1H, s)
320		(DMSO- d_6) 2,34 (6H, s), 5,03 (2H, s), 7,0-7,45 (7H, m), 12,0 (1H, s), 14,4 (1H, s)

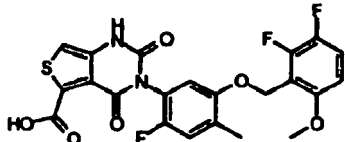
[Tabla 92]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN}$ δ ppm:
321		(DMSO- d_6) 5,17 (2H, s), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,9-8,0 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,38 (1H, s)
322		(DMSO- d_6) 2,2-2,3 (3H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 12,02 (1H, s), 14,39 (1H, s)
323		(DMSO- d_6) 3,85-3,95 (3H, m), 5,07 (2H, s), 7,1-7,4 (7H, m), 12,01 (1H, s), 14,42 (1H, s)

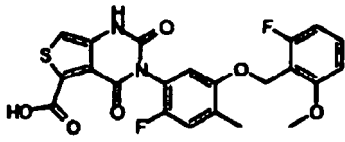
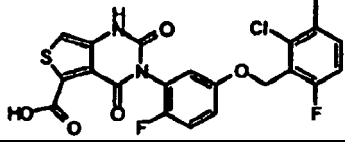
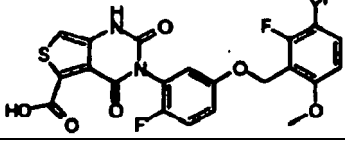
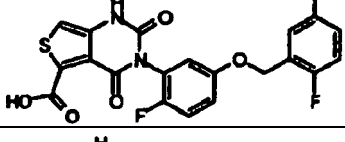
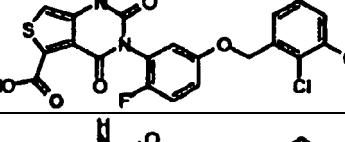
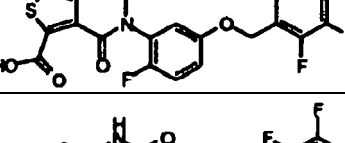
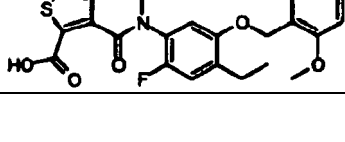
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
324		(DMSO- d_6) 5,18 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,5 (3H, m), 7,55-7,7 (2H, m), 12,01 (1H, s), 14,41 (1H, s)
325		(DMSO- d_6) 3,81 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,4 (4H, m), 12,01 (1H, s), 14,42 (1H, s)
326		(DMSO- d_6) 3,75 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,1-7,25 (3H, m), 7,27 (1H, dd, J = 6,1 Hz, 3,2 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 12,02 (1H, s), 14,41 (1H, s)
327		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,15-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,39 (1H, s)

[Tabla 93]

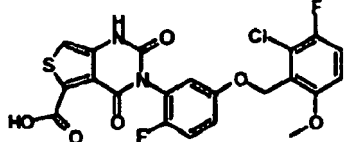
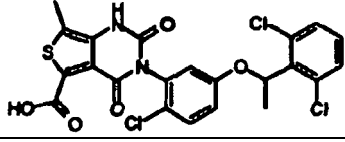
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta$ ppm:
328		(DMSO- d_6) 3,83 (3H, s), 5,01 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,3-7,45 (3H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,6 Hz), 12,02 (1H, s), 14,43 (1H, s)
329		(DMSO- d_6) 5,12 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 3,2 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,7 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 1,6 Hz), 12,01 (1H, s), 14,41 (1H, s)
330		(DMSO- d_6) 3,85 (3H, s), 5,1 (2H, s), 7,2-7,35 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,01 (1H, s), 14,38 (1H, s)
331		(DMSO- d_6) 5,21 (2H, s), 7,2-7,35 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,53 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,8-7,9 (1H, m), 8,02 (1H, d, J = 6,1 Hz), 12,02 (1H, s), 14,4 (1H, s)
332		(DMSO- d_6) 5,21 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3 (1H, dd, J = 5,8 Hz, 3,0 Hz), 7,35-7,5 (3H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 5,4 Hz), 12,01 (1H, s), 14,4 (1H, s)
333		(DMSO- d_6) 2,24 (3H, s), 5,08 (2H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (3H, m), 12,02 (1H, s), 14,4 (1H, s)

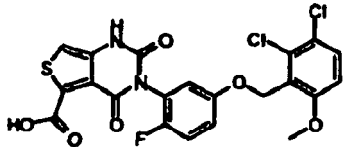
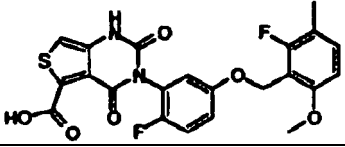
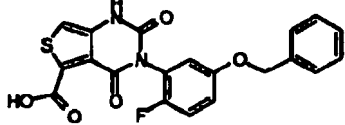
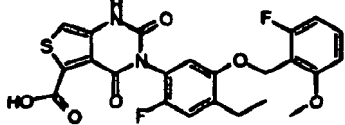
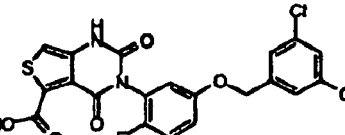
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
334		(DMSO- d_6) 2,13 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,39 (1H, s), 7,4,7,55 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,47 (1H, s)

[Tabla 94]

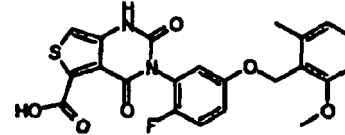
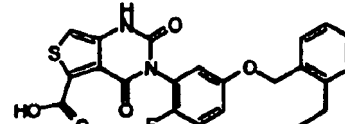
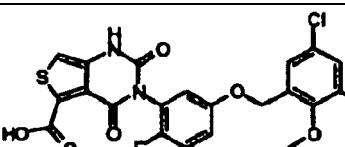
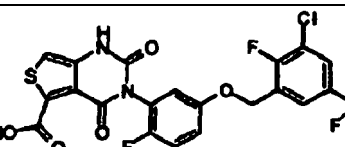
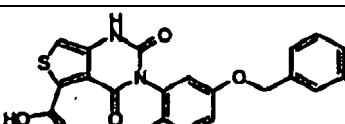
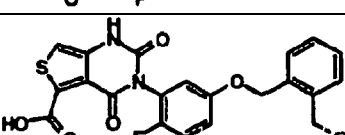
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
335		(DMSO- d_6) 2,12 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,32 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,35-7,5 (2H, m), 12,04 (1H, s), 14,48 (1H, s)
336		(DMSO- d_6) 2,36 (3H, s), 5,1-5,15 (2H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,5 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 6,2 Hz), 12,03 (1H, s), 14,4 (1H, s)
337		(DMSO- d_6) 3,86 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,0 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 12,03 (1H, s), 14,41 (1H, s)
338		(DMSO- d_6) 2,3 (3H, s), 5,06 (2H, s), 7,1-7,45 (7H, m), 12,03 (1H, s), 14,43 (1H, s)
339		(DMSO- d_6) 3,88 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,15-7,25 (3H, m), 7,27 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 3,2 Hz), 7,3-7,4 (3H, m), 12,02 (1H, s), 14,42 (1H, s)
340		(DMSO- d_6) 3,85 (3H, s), 5,11 (2H, s), 7,05-7,3 (5H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,02 (1H, s), 14,42 (1H, s)
341		(DMSO- d_6) 1,1 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,45-2,6 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,39 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 12,03 (1H, s), 14,47 (1H, s)

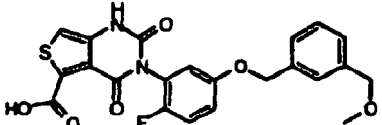
[Tabla 95]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
342		(DMSO- d_6) 3,84 (3H, s), 5,1 (2H, s), 7,13 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 12,03 (1H, s)
343		(DMSO- d_6) 1,73 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,5-2,55 (3H, m), 6,07 (1H, c, J = 6,7 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 11,89 (1H, s), 14,37 (1H, s)

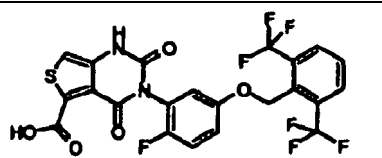
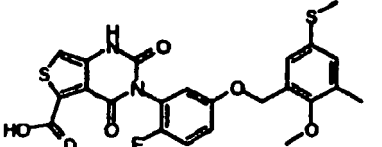
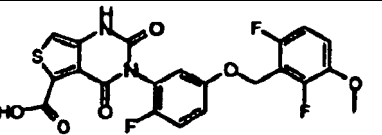
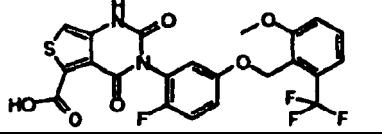
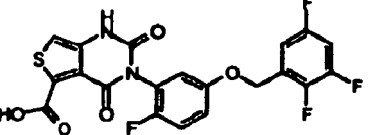
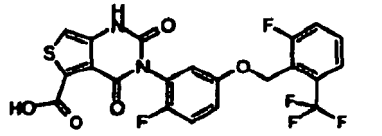
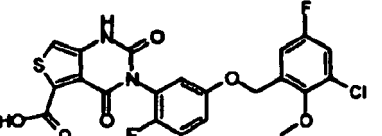
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
344		(DMSO- d_6) 3,86 (3H, s), 5,12 (2H, s), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 12,03 (1H, s), 14,41 (1H, s)
345		(DMSO- d_6) 2,15-2,2 (3H, m), 3,81 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 12,03 (1H, s), 14,42 (1H, s)
346		(DMSO- d_6) 5,08 (2H, s), 7,1-7,5 (9H, m), 12,01 (1H, s), 14,42 (1H, s)
347		(DMSO- d_6) 1,1 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,45-2,55 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,35-7,5 (2H, m), 12,02 (1H, s), 14,47 (1H, s a)
348		(DMSO- d_6) 5,11 (2H, s), 7,1-7,3 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,5-7,65 (3H, m), 12,0 (1H, s a), 14,41 (1H, s a)

[Tabla 96]

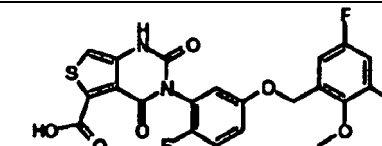
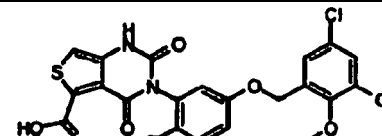
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
349		(DMSO- d_6) 2,33 (3H, s), 3,78 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,01 (1H, s), 14,42 (1H, s a)
350		(DMSO- d_6) 1,19 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,68 (2H, c, J = 7,5 Hz), 5,07 (2H, s), 7,15-7,4 (7H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,0 (1H, s a), 14,3-14,55 (1H, a)
351		(DMSO- d_6) 3,84 (3H, s), 5,09 (2H, s), 7,2-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,7 Hz), 12,01 (1H, s a), 14,41 (1H, s a)
352		(DMSO- d_6) 5,25 (2H, s), 7,2-7,35 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,95-8,05 (1H, m), 8,1-8,2 (1H, m), 12,01 (1H, s a), 14,4 (1H, s a)
353		(DMSO- d_6) 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7,6 Hz), 5,05 (2H, s), 7,1-7,4 (8H, m), 12,01 (1H, s a), 14,43 (1H, s a)
354		(DMSO- d_6) 3,3 (3H, s), 4,53 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,1-7,3 (2H, m), 7,3-7,45 (5H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 12,01 (1H, s a), 14,42 (1H, s a)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$:
355		(DMSO- d_6) 3,29 (3H, s), 4,43 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,45 (7H, m), 12,01 (1H, s a), 14,42 (1H, s a)

[Tabla 97]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$:
356		(DMSO- d_6) 5,19 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,21 (2H, d, J = 8,0 Hz), 12,01 (1H, s), 14,38 (1H, s a)
357		(DMSO- d_6) 2,25 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,7 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,1-7,25 (3H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,01 (1H, s a), 14,3-14,55 (1H, a)
358		(DMSO- d_6) 3,85 (3H, s), 5,09 (2H, s), 7,05-7,35 (4H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 12,02 (1H, s a), 14,39 (1H, s a)
359		(DMSO- d_6) 3,89 (3H, s), 5,07 (2H, s), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,5 (4H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,4 (1H, s a)
360		(DMSO- d_6) 5,18 (2H, s), 7,2-7,45 (5H, m), 7,5-7,65 (1 H, m), 12,02 (1H, s), 14,4 (1H, s a)
361		(DMSO- d_6) 5,14 (2H, s), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,6-7,8 (3H, m), 12,02 (1H, s), 14,39 (1H, s)
362		(DMSO- d_6) 3,82 (3H, s), 5,1 (2H, s), 7,15-7,45 (5H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,4 (1H, s)

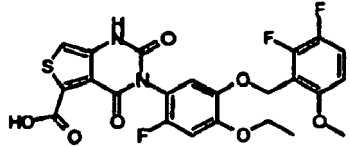
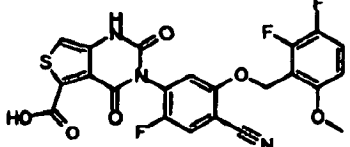
[Tabla 98]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm}$:
363		(DMSO- d_6) 2,27 (3H, s), 3,71 (3H, s), 5,05 (2H, s), 7,05-7,25 (3H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,02 (1H, s), 14,42 (1H, s a)
364		(DMSO- d_6) 3,76 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,05-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,02 (1H, s a), 14,42 (1H, s a)

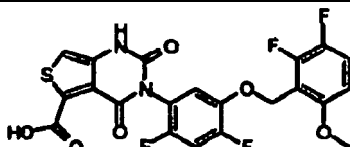
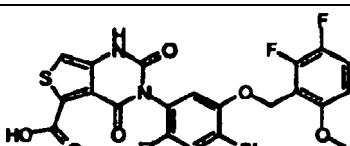
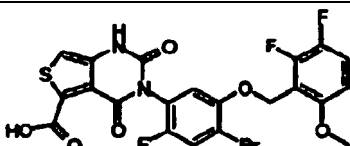
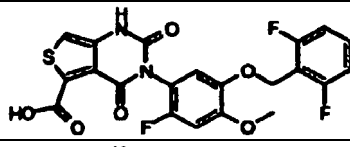
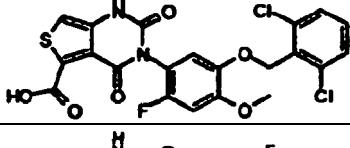
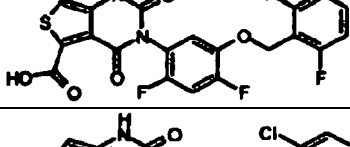
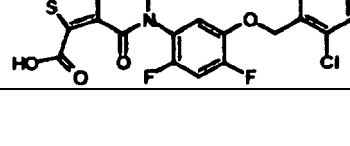
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
365		(DMSO- d_6) 3,8-3,9 (3H, m), 5,08 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 12,02 (1H, s a), 14,41 (1H, s a)
366		(DMSO- d_6) 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,92 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,38 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 11,99 (1H, s a), 14,55 (1H, s a)
367		(DMSO- d_6) 3,23 (3H, s), 3,55-3,65 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,03 (1H, s a), 14,42 (1H, s a)
368		(DMSO- d_6) 1,02 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,6-3,7 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,42 (1H, s a)
369		(DMSO- d_6) 3,71 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,01 (1H, s), 14,44 (1H, s a)

[Tabla 99]

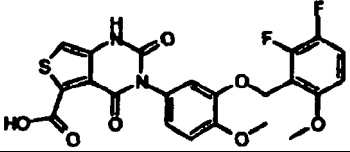
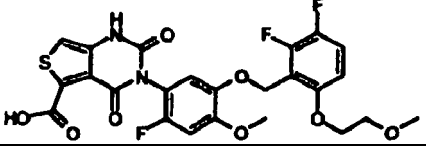
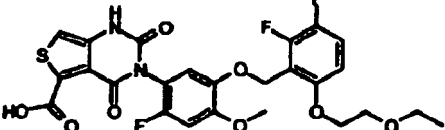
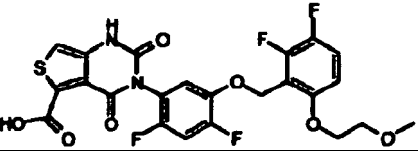
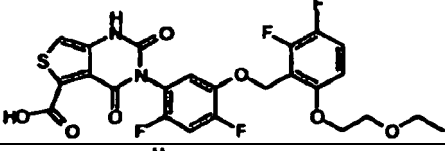
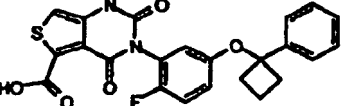
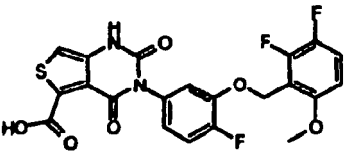
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
370		(DMSO- d_6) 2,25 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 12,01 (1H, s a), 14,45 (1H, s a)
371		(DMSO- d_6) 1,85-1,95 (2H, m), 3,16 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 12,03 (1H, s), 14,42 (1H, s a)
372		(DMSO- d_6) 3,78 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,94 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,36 (1H, s), 11,96 (1H, s a), 14,56 (1H, s a)
373		(DMSO- d_6) 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,78 (3H, s), 4,13 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,96 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,37 (1H, s), 11,97 (1H, s a), 14,56 (1H, s a)
374		(DMSO- d_6) 1,3 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,82 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,94 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,1 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35-7,5 (2H, m), 11,99 (1H, s), 14,55 (1H, s a)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
375		(DMSO-d ₆) 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,79 (3H, s), 4,09 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,38 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,54 (1H, s a)
376		(DMSO-d ₆) 3,83 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,45-7,6 (1H, m), 7,7-7,85 (1H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 12,08 (1H, s), 14,16 (1H, s a)

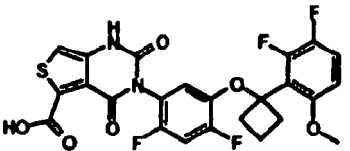
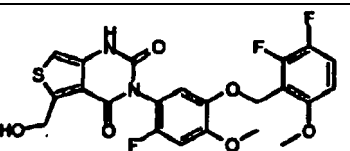
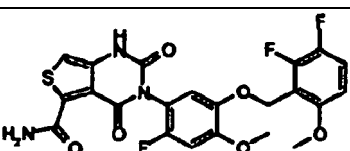
[Tabla 100]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
377		(DMSO-d ₆) 3,81 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 12,06 (1H, s), 14,37 (1H, s a)
378		(DMSO-d ₆) 3,82 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,45-7,6 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,07 (1H, s), 14,33 (1H, s a)
379		(DMSO-d ₆) 3,82 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,07 (1H, s), 14,33 (1H, s)
380		(DMSO-d ₆) 3,81 (3H, s), 5,0 (2H, s), 7,1-7,25 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,39 (1H, s), 7,45-7,6 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,54 (1H, s)
381		(DMSO-d ₆) 3,82 (3H, s), 5,13 (2H, s), 7,15 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,39 (1H, s), 7,45-7,6 (3H, m), 12,01 (1H, s), 14,54 (1H, s)
382		(DMSO-d ₆) 5,12 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,5-7,7 (3H, m), 12,06 (1H, s), 14,36 (1H, s a)
383		(DMSO-d ₆) 5,24 (2H, s), 7,39 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,55-7,75 (4H, m), 12,06 (1H, s), 14,36 (1H, s a)

[Tabla 101]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
384		(DMSO-d ₆) 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,37 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,87 (1H, s), 14,97 (1H, s)
385		(DMSO-d ₆) 3,2 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,39 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,52 (1H, s)
386		(DMSO-d ₆) 1,0 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,4 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,55-3,65 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 11,99 (1H, s), 14,53 (1H, s a)
387		(DMSO-d ₆) 3,19 (3H, s), 3,5-3,65 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,4-7,65 (3H, m), 12,03 (1H, s), 14,34 (1H, s a)
388		(DMSO-d ₆) 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,4 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,55-3,7 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,4-7,65 (3H, m), 12,03 (1H, s), 14,35 (1H, s a)
389		(DMSO-d ₆) 1,75-1,9 (1H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,5-2,7 (4H, m), 6,55-6,6 (1H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,45 (4H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 11,96 (1H, s), 14,41 (1H, s)
390		(DMSO-d ₆) 3,82 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,55 (2H, m), 11,91 (1H, s a), 14,82 (1H, s a)

[Tabla 102]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
391		(DMSO-d ₆) 1,8-1,95 (1H, m), 2,25-2,4 (1H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,6 (3H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 11,7-12,2 (1H, a), 14,1-14,8 (1H, a)
392		(DMSO-d ₆) 3,78 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,9-5,1 (4H, m), 5,95 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,71 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,4-7,55 (1H, m), 11,32 (1H, s)
393		(DMSO-d ₆) 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,95 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,4-7,55 (1H, m), 8,05-8,15 (1 H, m), 9,65-9,75 (1H, m), 11,77 (1 H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm:}$
394		(DMSO- d_6) 1,58 (3H, d, $J = 6,4 \text{ Hz}$), 5,65-5,75 (1H, m), 6,85-6,9 (1H, m), 7,2-7,25 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (3H, m), 8,05-8,15 (1H, m), 9,6-9,7 (1H, m), 11,7-11,8 (1H, m)
395		(DMSO- d_6) 5,16 (2H, s), 7,19 (1H, dd, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 3,2 Hz), 7,24 (1H, s), 7,35-7,45 (3H, m), 7,5-7,7 (3H, m), 8,11 (1H, d, $J = 2,1 \text{ Hz}$), 9,65-9,7 (1H, m), 11,8 (1H, s)
396		(DMSO- d_6) 3,6-3,75 (2H, m), 4,04 (2H, t, $J = 4,9 \text{ Hz}$), 4,8-4,95 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,01 (1H, s), 14,4 (1H, s a)
397		(DMSO- d_6) 1,75-1,9 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,1 (2H, t, $J = 6,2 \text{ Hz}$), 4,9-5,0 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,4 (1H, s a)

[Tabla 103]

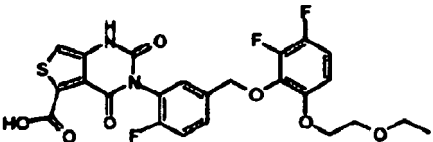
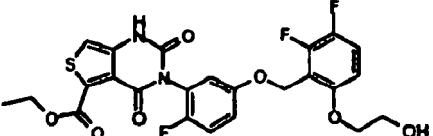
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) $^1\text{H-RMN } \delta \text{ ppm:}$
398		(DMSO- d_6) 3,55-3,65 (1H, m), 3,7,3,8 (1H, m), 5,15-5,25 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,2-7,5 (8H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
399		(DMSO- d_6) 4,61 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,21 (1H, s a), 7,15-7,5 (7H, m), 7,57 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 12,0 (1H, s)
400		(DMSO- d_6) 4,51 (2H, d, $J = 5,2 \text{ Hz}$), 5,1 (2H, s), 5,22 (1H, t, $J = 5,2 \text{ Hz}$), 7,15-7,2 (1H, m), 7,25-7,45 (6H, m), 7,57 (1H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 12,03 (1H, s), 14,44 (1H, s)
401		(DMSO- d_6) 4,61 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,15-7,5 (6H, m), 7,57 (1H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$), 7,95 (1H, s), 13,95 (1H, s)
402		(DMSO- d_6) 3,55-3,65 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 5,0-5,4 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,5 (7H, m), 7,95 (1H, d, $J = 5,9 \text{ Hz}$), 12,98 (1H, s a), 13,95 (1H, s)
403		(DMSO- d_6) 1,55 (3H, d, $J = 6,3 \text{ Hz}$), 3,6-3,8 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,85-4,95 (1H, m), 5,75-5,9 (1H, m), 6,9-7,05 (3H, m), 7,15-7,5 (5H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,43 (1H, s)
404		(DMSO- d_6) 1,55 (3H, d, $J = 6,3 \text{ Hz}$), 3,6-3,8 (2H, m), 3,95-4,15 (2H, m), 4,8-5,0 (1H, a), 5,75-5,85 (1H, m), 6,9-7,05 (3H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,43 (1H, d, $J = 8,9 \text{ Hz}$), 7,9-8,0 (1H, m), 12,8-13,2 (1H, a), 13,99 (1H, s)

[Tabla 104]

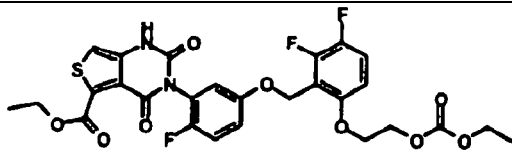
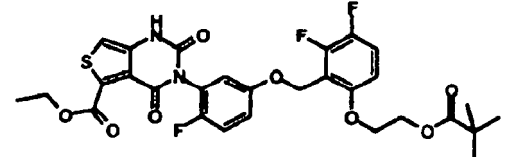
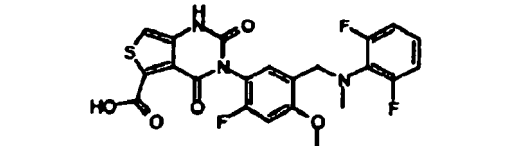
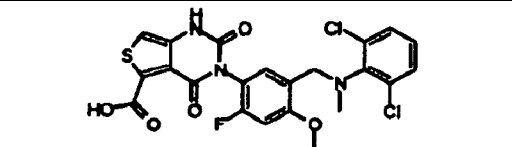
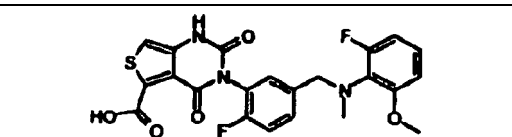
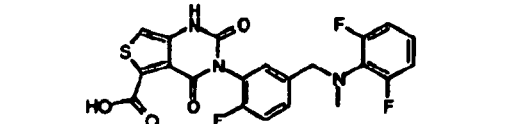
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
405		(DMSO- d_6) 1,57 (3H, d, J = 6,2 Hz), 4,55-4,65 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 5,3-5,35 (1H, m), 5,7-5,8 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,2-7,5 (7H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
406		(DMSO- d_6) 3,65-3,75 (2H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 4,87 (1H, s a), 5,12 (2H, s), 6,95-7,0 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,25-7,45 (4H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,04 (1H, s), 14,46 (1H, s)
407		(DMSO- d_6) 1,54 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,85-1,95 (2H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 4,54 (1H, s a), 5,65-5,75 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,15-7,2 (1H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,4 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,95-12,05 (1H, m), 14,42 (1H, s)
408		(DMSO- d_6) 1,66 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,85-1,95 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 5,75-5,85 (1H, m), 6,7-7,1 (4H, m), 7,2-7,4 (3H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,35-14,45 (1H, m)
409		(DMSO- d_6) 1,66 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,55-3,8 (2H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,9-5,05 (1H, m), 5,9-6,0 (1H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 7,0-7,4 (5H, m), 11,95-12,05 (1H, m), 14,44 (1H, s)
410		(DMSO- d_6) 1,66 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,8-1,95 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 4,0-4,2 (2H, m), 5,8 (1H, c, J = 6,4 Hz), 6,7-6,8 (1H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,9-7,95 (1H, m), 13,93 (1H, s)
411		(DMSO- d_6) 1,85-2,0 (1H, m), 2,2-2,35 (1H, m), 2,65-2,85 (4H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,3-7,45 (2H, m), 11,97 (1H, s a), 13,5-15,0 (1H, a)

[Tabla 105]

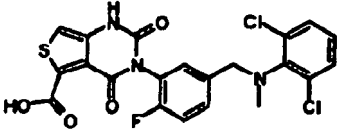
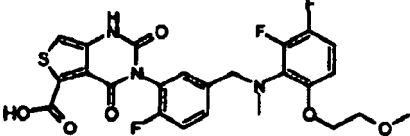
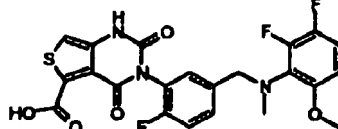
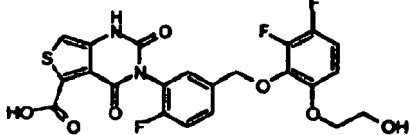
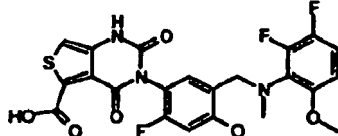
Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
412		(DMSO- d_6) 1,820 (3H, s), 1,823 (3H, s), 6,75-6,8 (1H, m), 6,95-7,1 (3H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 11,96 (1H, s a), 14,43 (1H, s a)
413		(DMSO- d_6) 3,79 (3H, s), 5,05-5,2 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,5-7,6 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 12,02 (1H, s), 14,35 (1H, s)
414		(DMSO- d_6) 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,98 (1H, s), 14,54 (1H, s a)
415		(DMSO- d_6) 3,27 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,42 (1H, s)

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
416		(DMSO- d_6) 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,46 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,65-3,75 (2H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,55-7,7 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,41 (1H, s)
417		(DMSO- d_6) 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,68 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,05 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,3 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,12 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,25 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 11,63 (1H, s)

[Tabla 106]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ^1H -RMN δ ppm:
418		(DMSO- d_6) 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,03 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,25-4,35 (4H, m), 4,35-4,45 (2H, m), 5,07 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,55 (1H, m), 11,63 (1H, s)
419		(DMSO- d_6) 1,04 (9H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,2-4,35 (6H, m), 5,05 (2H, s), 6,9-7,05 (1H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,4-7,55 (1H, m), 11,63 (1H, s)
420		(DMSO- d_6) 2,7-2,75 (3H, m), 3,71 (3H, s), 4,1-4,25 (2H, m), 6,95-7,15 (4H, m), 7,38 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,95 (1H, s), 14,57 (1H, s a)
421		(DMSO- d_6) 2,73 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,15-4,25 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,15-7,2 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,4-7,45 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 11,96 (1H, s a), 14,61 (1H, s a)
422		(DMSO- d_6) 2,68 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,7-6,85 (2H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 11,98 (1H, s), 14,45 (1H, s)
423		(DMSO- d_6) 2,75 (3H, s), 4,22 (2H, s), 6,95-7,15 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,5 (2H, m), 12,02 (1H, s)

[Tabla 107]

Ej. N°	Estruct.	(Disolv.) ¹ H-RMN δ ppm:
424		(DMSO-d ₆) 2,72 (3H, s), 4,3 (2H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,35-7,5 (4H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 12,03 (1H, s)
425		(DMSO-d ₆) 2,7-2,75 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 4,05-4,1 (2H, m), 4,22 (2H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 12,03 (1H, s), 14,46 (1H, s a)
426		(DMSO-d ₆) 2,7-2,75 (3H, m), 3,79 (3H, s), 4,2 (2H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 7,0-7,15 (1H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 12,02 (1H, s), 14,47 (1H, s a)
427		(DMSO-d ₆) 3,7-3,8 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,85-4,95 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 12,05 (1H, s), 14,44 (1H, s)
428		(DMSO-d ₆) 2,7-2,75 (3H, m), 3,7-3,8 (6H, m), 4,1-4,2 (2H, m), 6,7-6,75 (1H, m), 6,95-7,1 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,95 (1H, s), 14,57 (1H, s)

[Ejemplo de ensayo 1]

5 1) Clonación y construcción del vector de expresión del receptor humano de GnRH I (GnRHR1)

Usando ADNc privado de la pituitaria humana (BECTON DICKINSON) como molde, se amplificó el fragmento de ADN que codifica de 45 a 1115 pb de GnRHR1 humano (n° de acceso L03380), presentado por Kakar et al., por el método de PCR y se insertó en el sitio de clonación múltiple de pADNc3.1(+) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada era perfectamente coincidente con la secuencia previamente presentada.

2) Preparación de células HEK293 (riñón embrionario humano) que expresan el receptor humano de GnRH I

El vector de expresión con el gen de GnRHR1 humano introducido se transfectó en células HEK293 cultivadas (medio: MEM, FCS al 10%, que contenía antibióticos, aminoácidos no esenciales y ácido pirúvico) mediante lipofección con el uso de Lipofectamina 2000 (Invitrogen). Después de la transfección, las células se cultivaron durante 2 días, y se usaron para los exámenes.

3) Ensayo del efecto antagonizante de GnRH

El efecto antagonizante de los compuestos para GnRHR1 humano se evaluó mediante el cambio de los niveles de calcio en células estimuladas con GnRH. Después de retirar el medio de cultivo de células HEK293 que expresaban de forma transitoria GnRHR1 humano, las células se lavaron con 200 µl por pocillo del tampón de lavado (solución salina equilibrada de Hank, ácido *N*-2-hidroxietilpiperazina-*N*-2-etanosulfónico 20 mM, cloruro cálcico 1,3 mM, cloruro de magnesio 0,5 mM, sulfato de magnesio 0,4 mM). Se añadieron cien µl de la solución colorante sensible a Ca²⁺ (kit de ensayo e calcio FLIPR (Molecular Devices)) al pocillo, y las células se incubaron durante 1 hora a 37°C, CO₂ al 5%. Después, se determinaron los niveles de calcio intracelulares en la siguiente condición usando FLEX STATION (Molecular Devices). En el equipo, que se calentó a 37°C, se añadieron 50 µl del compuesto de ensayo diluido con el tampón de medición (el tampón de lavado con suero bovino con albúmina al 0,1%) al pocillo. Después de 1 minuto, se añadieron 50 µl de GnRH 5 nM al pocillo. La concentración de fármaco, a la cual se inhibía el 50% del flujo de calcio intracelular estimulado por GnRH (valor de IC₅₀), se calculó usando un gráfico logit (Tabla 108).

[Tabla 108]

Ejemplo nº	IC ₅₀ (nM)
2	199
3	80
17	101
22	2
25	85
31	272
48	29
95	19
146	10
191	17
202	20
233	15
367	15
414	42
420	29
Compuesto de control 1	61
Compuesto de control 2	3

[Ejemplo de ensayo 2]

5 Ensayo para la capacidad de absorción oral

1) Preparación de las muestras para la medición de la concentración de fármaco después de inyección intravenosa en la vena de la cola

- 10 Como animal experimental, se usaron ratas SD con ayuno durante una noche (Charles River, macho, 7 semanas de edad, 170-210 g). Se disolvió un mg de un compuesto de ensayo añadiendo 0,2 ml de N,N-dimetilacetoamida, 0,798 ml de solución salina y 0,002 ml de NaOH 2 N, y después se preparó una solución de 1,0 mg/ml. Se midieron los pesos corporales de las ratas, y la solución del compuesto de ensayo se inyectó por vía intravenosa en la vena de la cola de ratas no anestesiadas a la dosis de 1 ml/kg (1 mg/kg). La inyección intravenosa en la vena de la cola se
- 15 realizó con una aguja de inyección 26 G y una jeringa de 1 ml. Los tiempos de muestreo para la recogida de sangre fueron 2, 15, 60, 120, 240 y 360 minutos después de la inyección intravenosa en la vena de la cola. La sangre se centrifugó, y el plasma se usó como muestra para la medición de la concentración de fármaco en la sangre.

2) Preparación de las muestras para la medición de la concentración de fármaco después de administración oral

- 20 Como animal experimental, se usaron ratas SD con ayuno durante una noche (Charles River, macho, 7 semanas de edad, 170-210 g). Se disolvieron tres mg de un compuesto de ensayo añadiendo 0,2 ml de N,N-dimetilacetoamida, 9,794 ml de solución acuosa de metilcelulosa sódica al 0,5% y 0,006 ml de NaOH 2 N, y después se preparó una solución de 0,3 mg/ml. Se midieron los pesos corporales de las ratas, y la solución del compuesto de ensayo se
- 25 administró por vía oral a la dosis de 10 ml/kg (3 mg/kg). La administración oral se realizó con un tubo gástrico para ratas y una jeringa de 2,5 ml. Los tiempos de muestreo para la recogida de sangre fueron 15, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después de la administración oral. La sangre se centrifugó, y el plasma se usó como muestra para la medición de la concentración de fármaco en la sangre.

30 3) Medición de la concentración de fármaco

- A 0,025 ml del plasma obtenido en 1) y 2) descritos anteriormente, se añadieron 0,1 ml de un material patrón interno adecuado de acuerdo con el método habitual, y después se realizó la desproteinización añadiendo 0,875 ml de acetonitrilo. Después de centrifugación, se inyectaron 0,005 ml del sobrenadante en LC-MS/MS. La concentración
- 35 de fármaco en plasma se midió por método LC-MS/MS en las siguientes condiciones. A 0,05 ml del blanco de plasma se añadieron el material patrón interno y diversos compuestos de ensayo de forma adecuada de acuerdo con el método habitual, se hicieron operaciones similares a las descritas anteriormente, y después se prepararon las curvas patrón.

40 LC

Instrumento: Agilent1100

Columna: Cadenza C18 3 µM 4,6 X 50 mm

- 45 Fase móvil: solución acuosa de acetato amónico 10 mM (pH 4,5) (A) / acetonitrilo (B) (El tiempo y proporción de (A) / (B) se muestran en la Tabla 109.)

Temperatura de columna: 40°C

Caudal: 0,5 ml/min

MS/MS

5

Instrumento: API-4000

Método de ionización: ESI (Turbonebulización de iones)

[Tabla 109]

Tiempo (min)	A (%)	B (%)
0,0	90	10
3,0	90	10
4,0	10	90
7,0	10	90
7,1	90	10
12,0	90	10

- 10 Cada área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco - tiempo por inyección intravenosa en la vena de la cola y administración oral del compuesto de ensayo se estimó con WinNonlin Professional de Pharsight Corporation a partir de la concentración plasmática de fármaco en cada momento, obtenida a partir del método mencionado anteriormente, y después se calculó la biodisponibilidad (%) en base a la siguiente fórmula.

- 15 **Biodisponibilidad (%) =**

{ [(Área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco - tiempo por administración oral) / 3] / (área bajo la curva de concentración plasmática de fármaco - tiempo por inyección intravenosa en la vena de la cola)} x 100

- 20 En la administración oral, la concentración plasmática máxima de fármaco ($C_{m\acute{a}x}$), la biodisponibilidad y la concentración plasmática de fármaco a 360 minutos después de la administración (C_{360}) se muestran en las Tablas 110 a 112.

[Tabla 110]

Compuesto de ensayo	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)
Ejemplo 22	342
Ejemplo 48	14460
Ejemplo 95	322
Ejemplo 146	17917
Ejemplo 191	13504
Ejemplo 202	1308
Ejemplo 233	24959
Ejemplo 271	17582
Ejemplo 367	14120
Ejemplo 414	25560
Ejemplo 420	15169
Compuesto de control 1	< 10
Compuesto de control 2	10

[Tabla 111]

Compuesto de ensayo	Biodisponibilidad (%)
Ejemplo 22	11
Ejemplo 48	65
Compuesto de control 1	< 1
Compuesto de control 2	< 1

25

[Tabla 112]

Compuesto de ensayo	C_{360}
Ejemplo 146	A
Ejemplo 202	B
Ejemplo 233	A
Ejemplo 271	A
Ejemplo 367	A
Ejemplo 414	A
Ejemplo 420	B

Compuesto de ensayo	C360
Compuesto de control 1	< 10
Compuesto de control 2	< 10
A: > 1000 ng/ml	
B: 300 ng/ml a 1000 ng/ml	

En las Tablas 110 a 112, el compuesto de control 1 es el compuesto sulfonamida del Ejemplo 6 (4) descrito en la anterior referencia de patente 2, y el compuesto de control 2 es el compuesto sulfonamida del Ejemplo 31 descrito en la anterior referencia de patente 2.

Como se ha mostrado anteriormente, un derivado heterocíclico condensado de la presente invención es muy superior en cinética sanguínea tal como disponibilidad y sostenibilidad por administración oral que los compuestos de control. Por ejemplo, los derivados heterocíclicos condensados de los Ejemplos 48, 146, 191, 202, 233, 271, 367, 414 y 420 ejercen una disponibilidad mucho mejor que el compuesto del Ejemplo 22 que tiene un grupo sulfonamida y el compuesto del Ejemplo 95 que tiene un grupo amida, y por tanto, es más preferible como composición farmacéutica para administración oral. Además, los derivados heterocíclicos condensados de los Ejemplos 146, 202, 233, 271, 367, 414 y 420, más preferiblemente los Ejemplos 146, 233, 271, 367 y 414, mantienen sus concentraciones sanguíneas 6 horas después de las administraciones orales y son muy superiores en sostenibilidad que los compuestos de control. Por lo tanto, los derivados heterocíclicos condensados de la presente invención pueden usarse como preparación de larga acción sustancialmente sin una base de liberación sostenida tal como hidroxialquilcelulosa, alquilcelulosa o similares.

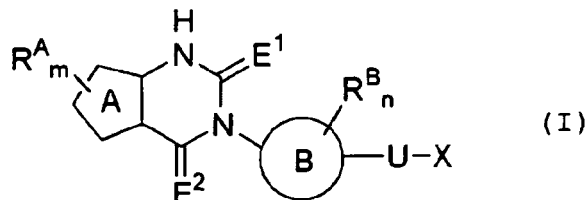
Aplicabilidad industrial

Un derivado heterocíclico condensado (I) de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo tiene una excelente actividad antagonista de GnRH, y por tanto, puede usarse como agente para la prevención o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales controlando el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y controlando la producción y secreción de gonadotropina y hormonas sexuales. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente para, por ejemplo, la prevención o tratamiento de hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama o tumor de la pituitaria, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado heterocíclico condensado representado por la fórmula general (I):

[Quím. 1]



en la que el anillo A representa un anillo de tiofeno;

R^A representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo alquenilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo alquinilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo hidroximinometilo, un grupo (alquil inferior)sulfonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo (alquil inferior)sulfinilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), un grupo tetrazolilo, OW^1 , SW^1 , COW^1 , $COOW^1$, $NHCOW^1$, $NHCONW^2W^3$, NW^2W^3 , $CONW^2W^3$ o $SO_2NW^2W^3$ en el que W^1 a W^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1), o W^2 y W^3 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-1);

m representa un número entero de 0 a 3;

el anillo B representa arilo o heteroarilo monocíclico que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

R^B representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2), OW^4 , COW^4 , $COOW^4$ o $CONW^5W^6$ en el que W^4 a W^6 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2), o W^5 y W^6 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2);

n representa un número entero de 0 a 2;

E^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o N-CN;

E^2 representa un átomo de oxígeno o NH;

U representa un enlace sencillo o un grupo alquileo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2);

X representa un grupo representado por Y, -CO-Y, -SO₂-Y, -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y, -COO-L-Y, -SO-L-Y, -SO₂-L-, -S-Z, -O-Z o -COO-Z en el que L representa un grupo alquileo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2);

Y representa un grupo representado por Z o -NW⁷W⁸ en el que W⁷ y W⁸ independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) o Z con la condición de que W⁷ y W⁸ no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o W⁷ y W⁸ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2);

Z representa un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2), un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2), un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C) o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C);

grupo de sustituyentes (A-1): un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquil inferior)tio, un grupo amino, un grupo (di) (alquil inferior)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo carbamoilo y un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo;

grupo de sustituyentes (A-2): un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquil inferior)tio, un grupo amino, un grupo (di)(alquil inferior)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo y un grupo heteroarilo;

grupo de sustituyentes (B-1): un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo (alquil inferior)tio que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que

se ha identificado anteriormente, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi y un grupo acilamino;

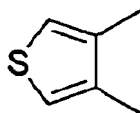
grupo de sustituyentes (B-2): un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo (alquil inferior)tio que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C), un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi y un grupo acilamino;

grupo de sustituyentes (C): un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo cicloalquilo, un grupo alcoxi inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo (alquil inferior)tio que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquil inferior)carbamoilo, un grupo arilo, un grupo ariloxi, un grupo heteroarilo, un grupo heteroariloxi y un grupo acilamino;

alquilo inferior se refiere a alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno inferior se refiere a alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo inferior se refiere a alquinilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y alquilenio inferior se refiere a alquilenio opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior se refiere a alcoxi opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

2. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo heteroarilo de 5 miembros del anillo A es un anillo tiofeno representado por la fórmula:

[Quím. 3]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

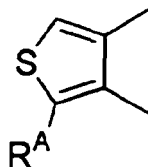
3. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que R^A representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, $COOW^1$ o $CONW^2W^3$ en el que W a W^3 independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-1) que se ha identificado anteriormente, o W^2 y W^3 pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-1) que se ha identificado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

4. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^A representa un grupo alquilo inferior sustituido por cualquier grupo seleccionado entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo carboxi y un grupo carbamoilo; un grupo carboxi; o un grupo carbamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

5. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que m representa 0 ó 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

6. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 5, en el que m representa 1 y el anillo A es un anillo tiofeno en el que R^A se une a la posición del anillo A representado por la siguiente fórmula general:

[Quím. 4]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

5 7. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que E^1 representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

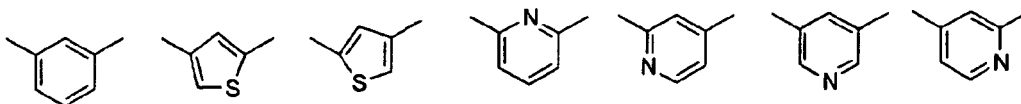
10 8. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que E^2 representa un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

15 9. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anillo B representa un anillo benceno, un anillo tiofeno o un anillo piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

10. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:

20

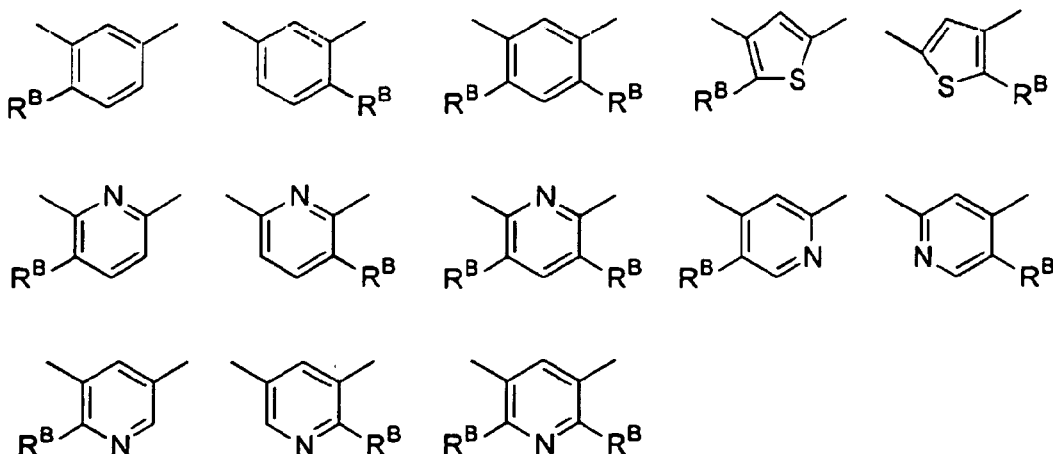
[Quím. 5]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

25 11. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 10, en el que n es 1 ó 2 y el anillo B es cualquiera de los anillos en los que R^B se une a la posición del anillo B representado por la siguiente fórmula:

[Quím. 6]

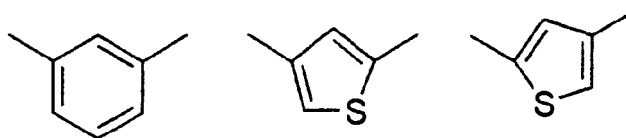


30 en la fórmula, R^B tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, y cuando existen dos R^B , pueden ser iguales o diferentes entre sí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

12. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 10 ó 11, en el que el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:

35

[Quím. 7]



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 5 13. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^B representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, OW^4 en el que W^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, o un grupo ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

- 10 14. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R^B representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo inferior que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, o OW^4 en el que W^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

- 15 15. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R^B representa un átomo de flúor, un átomo de cloro u OW^4 en el que W^4 representa un grupo alquilo inferior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 20 16. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que U representa un enlace sencillo, un grupo metileno o un grupo etileno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

- 25 17. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que X representa un grupo representado por Y, -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y, -SO₂-L-Y -S-Z o -O-Z, en la que L, Y y Z tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 30 18. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 17, en el que U representa un enlace sencillo y X representa un grupo representado por -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y o -SO₂-L-Y en el que L e Y tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 35 19. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 17, en el que U representa un grupo metileno y X representa un grupo representado por Y en el que Y representa -NW⁷W⁸ en el que W⁷ y W⁸ independientemente representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (A-2) que se ha identificado anteriormente o Z con la condición de que W⁷ y W⁸ no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o W⁷ y W⁸ pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo amino cíclico que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (B-2) que se ha identificado anteriormente, -S-Z o -O-Z, en la que Z tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un hidrato o solvato de los mismos.

- 40 20. Un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con la reivindicación 17, en el que U representa un grupo etileno y X representa Y, con la condición de que Y represente Z y Z tenga el mismo significado que se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 50 21. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que L representa un grupo alquileo C₁₋₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 55 22. Un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en el que Z representa un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener cualquier sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (C) que se ha identificado anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

- 60 23. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo un derivado heterocíclico condensado como se ha indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, o un hidrato o solvato del mismo.

24. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que es un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

25. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre el grupo compuesto por hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la pituitaria, un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.

26. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la composición es una formulación oral.

27. Uso de un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre el grupo compuesto por hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la pituitaria.

28. Uso de un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la regulación de la reproducción, la anticoncepción, la inducción de la ovulación o la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.

29. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende una combinación con al menos un fármaco seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un inhibidor del α -adrenoceptor, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales y un agente hormonoterapéutico.

30. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el agonista de la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona entre el grupo compuesto por acetato de leuporelina, gonadorelina, buserelina, triptorelina, goserelina, nafarelina, histrelina, deslorelina, meterelina y lecorelina.

31. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el agente quimioterapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por ifosfamida, adriamicina, peplomycin, cisplatino, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, paclitaxel y docetaxel.

32. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina se selecciona entre el grupo compuesto por cetorelix, ganirelix, abarelix, ozarelix, iturelix, degarelix y teverelix.

33. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el inhibidor de la 5 α -reductasa se selecciona entre el grupo compuesto por finasterida y dutasterida.

34. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el inhibidor del α -adrenoceptor se selecciona entre el grupo compuesto por tamsulosina, silodosina y urapidilo.

35. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el inhibidor de aromatasa se selecciona entre el grupo compuesto por fadrozol, letrozol, anastrozol y formestano.

36. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales es liarozol.

37. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el agente hormonoterapéutico se selecciona entre el grupo compuesto por un agente antiestrógenos, un agente progestacional, un agente androgénico, un agente estrogénico y un agente antiandrógenos.

38. Uso de (A) un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y (B) al menos un fármaco

seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un inhibidor del α -adrenoceptor, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales y un agente hormonoterapéutico para la fabricación de una composición farmacéutica para la

5 prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de hormonas sexuales seleccionada entre el grupo compuesto por hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome del ovario poliquístico, eritematosis por lupus, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome del

10 intestino irritable, cáncer prostático, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de mama y tumor de la pituitaria.

39. Uso de (A) un derivado heterocíclico condensado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un hidrato o solvato del mismo, y (B) al menos un fármaco seleccionado entre el grupo compuesto por un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de la hormona liberadora de gonadotropina, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un inhibidor del α -adrenoceptor, un inhibidor de aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos suprarrenales y un agente hormonoterapéutico para la fabricación de una composición farmacéutica para la

15 regulación de la reproducción, la anticoncepción, la inducción de la ovulación o la prevención de recidiva post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.