

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 936**

51 Int. Cl.:

C07C 237/22 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

C07D 317/54 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 295/13 (2006.01)

C07D 207/327 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2006 E 06746254 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1880720**

54 Título: **Derivados de acrilamida sustituida y composiciones farmacéuticas que los comprenden**

30 Prioridad:

12.05.2005 JP 2005140019

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

10.05.2013

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, NIHONBASHI HONCHO CHUO-KU
TOKYO 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

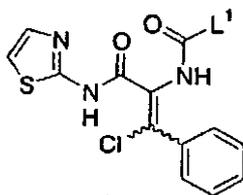
**AOKI, KAZUMASA;
SUDA, KOJI;
KANEKO, TOSHIO y
KIMURA, TOMIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

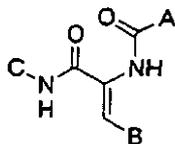
ES 2 402 936 T3

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).



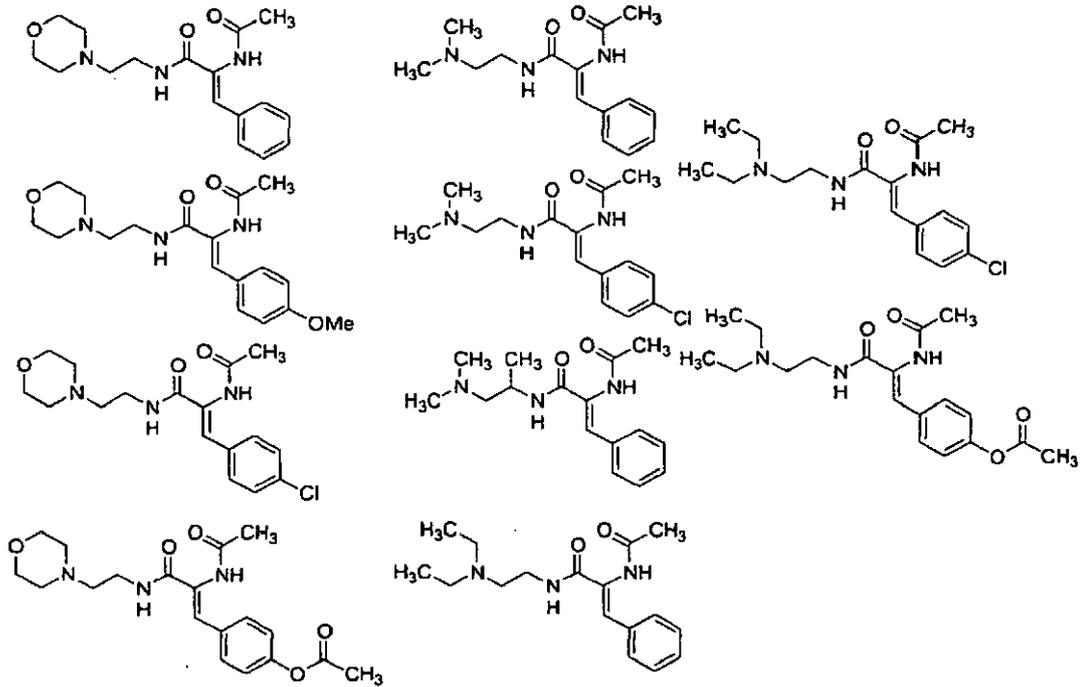
Ejemplo	L ¹	Posición de sustitución del doble enlace
1	4-fluorofenilo	E
2+	4-fluorofenilo	Z
3	2,4-difluorofenilo	E
4	2,4-difluorofenilo	Z
5	3-clorofenilo	E
6	3-clorofenilo	Z
7	2-clorofenilo	E
8	2-clorofenilo	Z
9	4-metoxifenilo	E
10	4-metoxifenilo	Z

El Documento de Patente 3 desvela compuestos, por ejemplo, los que se muestran a continuación, y describe un procedimiento para sintetizar compuestos supresores de Rev y un procedimiento de selección de los mismos.

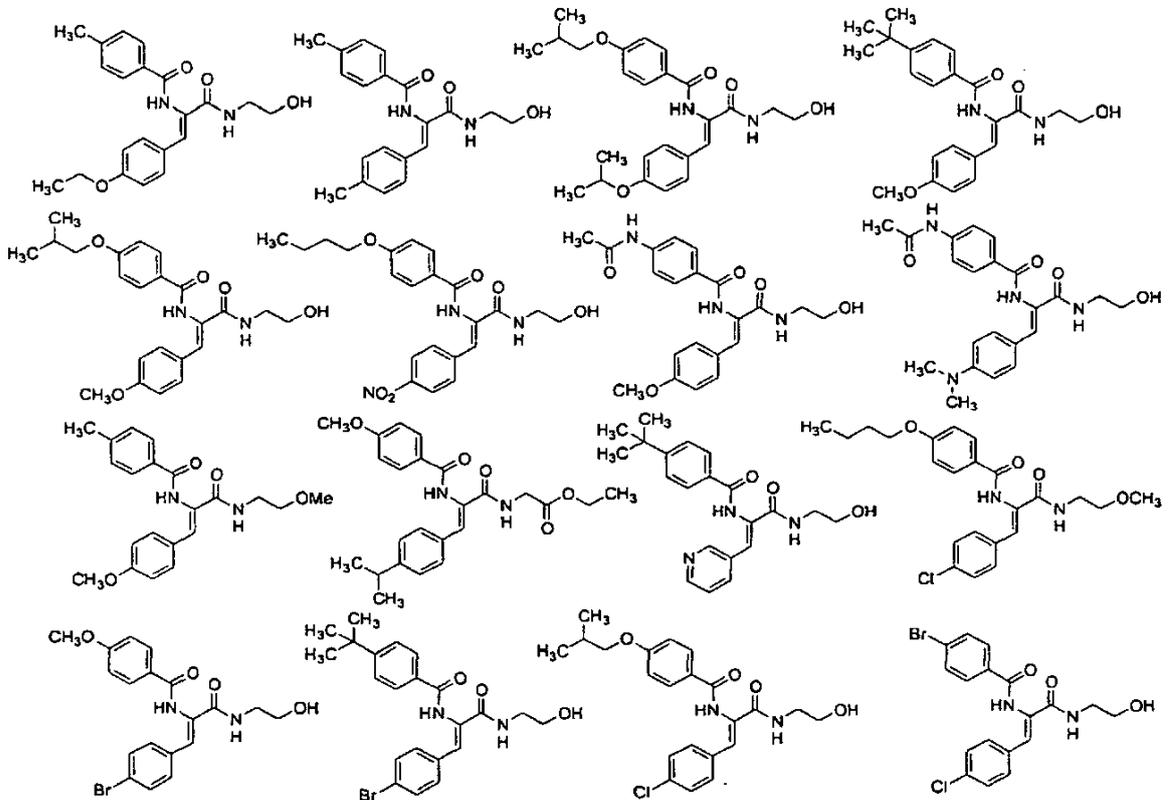


A	B	C
2,4-diclorofenilo	fenilo	ciclohexilo
2-naftilo	α, α, α -trifluoro- <i>m</i> -toluilo	1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo
2-naftilo	α, α, α -trifluoro- <i>m</i> -toluilo	difenilmetilo
2,4-diclorofenilo	α, α, α -trifluoro- <i>m</i> -toluilo	difenilmetilo
2-naftilo	α, α, α -trifluoro- <i>m</i> -toluilo	2-(<i>p</i> -toluilo)etilo
2-naftilo	α, α, α -trifluoro- <i>p</i> -toluilo	difenilmetilo
<i>p</i> -toluilo	2,4-difluorofenilo	2-hidroxifenetilo
2-naftilo	3-quinolinilo	(1-naftilo)metilo
2-naftilo	α, α, α -trifluoro- <i>p</i> -toluilo	4-fenilbuto-2-ilo
2,4-diclorofenilo	4-bifenililo	difenilmetilo

5 El Documento de Patente 4 desvela compuestos, por ejemplo, los que se muestran a continuación, que se ha demostrado que son valiosos como antihipertensivos.



5 Sin embargo, ninguno de los documentos de patente 1 a 4 anteriormente mencionados, mencionan la actividad para enfermedades metabólicas óseas e inflamación, y por lo tanto los fines de los usos de dichos compuestos son muy diferentes de los de la presente invención. Adicionalmente, solo se han conocido las estructuras de los compuestos mostrados a continuación y sus usos no son del todo conocidos.



En general, en el metabolismo óseo normal, para mantener la homeostasis, la reabsorción ósea por osteoclastos está equilibrada con la formación ósea por osteoblastos. Se piensa que las enfermedades metabólicas óseas se producen

cuando se deteriora el equilibrio entre la reabsorción ósea y la formación ósea. Los huesos conservan aproximadamente el 99% del calcio total en un organismo vivo y desempeñan una función importante para mantener una concentración de calcio en sangre constante mediante la formación y reabsorción ósea. Si los osteoclastos, que son los principales responsables de la reabsorción ósea, se forman o se activan de forma anómala, la reabsorción ósea se acelera para aumentar la concentración de calcio en sangre, y por lo tanto se producen enfermedades metabólicas óseas, tales como hipercalcemia.

Se sabe que la metástasis de cáncer de huesos produce secreción anómala de citocinas dando como resultado el desarrollo de hipercalcemia. En este proceso, la reabsorción ósea por osteoclastos está acelerada, de manera que la concentración de calcio en sangre está aumentada (Documento No Patente 1). El pronóstico de los pacientes con cáncer acompañado por hipercalcemia cancerosa es generalmente malo.

Además, en la artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades similares, se sabe que la formación o actividad anómala de los osteoclastos es una de las principales causas de los diversos síntomas en huesos y articulaciones (Documento No Patente 2). Los pacientes con artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades similares padecen dolor intenso, lo que conlleva desventajas considerables a la vida de los pacientes.

Adicionalmente, cuando el equilibrio entre la reabsorción ósea y la formación ósea se inclina de manera continuada hacia la formación ósea debido a una disminución en la secreción de hormonas femeninas después de la menopausia o debido al envejecimiento, la densidad ósea disminuye y se desarrolla la osteoporosis. También en este caso, los osteoclastos son también responsables de la reabsorción ósea.

Cuando pacientes de edad avanzada con un alto riesgo de osteoporosis padecen fracturas, la posibilidad de quedar postrado en cama es alta, lo que resulta un problema de índole social (Documento No Patente 3).

Convencionalmente, en estas patologías, se ha realizado terapia de reemplazo hormonal usando estrógenos o similares o se ha administrado un agente terapéutico, tal como un bisfosfonato o una calcitonina, para suprimir la actividad de los osteoclastos (Documento No Patente 4). Sin embargo, ninguno de estos agentes existentes son agentes satisfactorios para tratar esencialmente la hipercalcemia o enfermedades metabólicas óseas y por lo tanto se desea el desarrollo de agentes que tengan alta eficacia terapéutica.

[Documento de Patente 1] Publicación Internacional N° WO2004/002977

[Documento de Patente 2] Publicación Internacional N° WO00/24392

[Documento de Patente 3] Publicación Japonesa de Solicitud de Patente Internacional N° 2001-506965

[Documento de Patente 4] Patente Británica N° 1.113.569

[Documento No Patente 1] Jean-Jacques Body, CANCER Supplement, vol. 88, p. 3054 (2000)

[Documento No Patente 2] E. Romas, y col., Bone, vol. 30, pág. 340 (2002)

[Documento No Patente 3] Bruno Fautrel, y col., Current Opinion in Rheumatology, vol. 14, pág. 121 (2002)

[Documento No Patente 4] Mohammad M. Iqbal, y col., Missouri Medicine, vol. 99, pág. 19 (2002)

Divulgación de la Invención

Problemas a resolver por la Invención

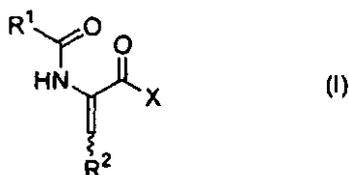
Un objeto de la presente invención es proporcionar fármacos que sean excelentes como agentes para mejorar la profilaxis o el tratamiento de osteoporosis, inflamación, artritis reumatoide, hipercalcemia y enfermedades similares.

Medios para resolver los problemas

Los autores de la presente invención han realizado intensos estudios sobre fármacos que tienen una excelente actividad disminuyendo la concentración de calcio en sangre y una actividad supresora de la disminución de la masa ósea y han descubierto el hecho de que los fármacos que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) de la presente invención (en lo sucesivo, en el presente documento, denominado compuesto de la presente invención) tienen baja toxicidad, una excelente actividad supresora de la reabsorción ósea y una actividad de disminución de la concentración de calcio en sangre y una actividad supresora de la disminución de la masa ósea asociada con esto, y son valiosos para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas tales como osteoporosis, hipercalcemia, metástasis de cáncer de huesos, enfermedad periodontal, enfermedad ósea de Paget y osteoartritis. Por tanto, la presente invención se ha consumado. A continuación se describe la presente invención.

La presente invención incluye

(1) el uso de un compuesto que tiene la Fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para la supresión de la reabsorción ósea:



[en la que,

R¹ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α;

R² representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, o un grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α; y

X representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo que tiene una fórmula N(R³)R⁴ (en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes β, un grupo alcoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno enlazado a R³ y R⁴, forma un grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes β); y

el grupo de sustituyentes α representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos dialquilamino C₁-C₆, grupos cicloalquilamino C₃-C₆, grupos acetamido, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros, grupos cicloalquenilo C₃-C₆, grupos arilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos alqueniloxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos alquiniloxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₁₀, grupos heterocicliloxilo de 3 a 6 miembros, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos alquilenoxilo C₁-C₆, grupos alquilendioxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquiltio C₁-C₆, grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilsulfonilo C₁-C₆, grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilcarbonilo C₁-C₆ y grupos arilcarbonilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ;

el grupo de sustituyentes β representa el grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos alcoxicarbonilo C₁-C₆, grupos carbamoilo, grupos ciano, grupos amino, grupos acetamido, grupos N-arilacetamido C₆-C₁₀, grupos alcoxicarbonilamido C₁-C₆, grupos urea, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos cicloalquenilo C₃-C₆, grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros, grupos arilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ y grupos cicloalquiloxilo C₃-C₁₀; y

el grupo de sustituyentes γ representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos dialquilamino C₁-C₆, grupos amino C₂-C₆ cíclicos, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₁₀, grupos alquilendioxilo C₁-C₆ y grupos fenilo];

(2) el uso de acuerdo con el apartado (1), en el que R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo

o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α o un grupo piridilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;

(3) el uso de acuerdo con el apartado (1), en el que R^1 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;

5 (4) el uso de acuerdo con el apartado (1), en el que R^1 es un grupo fenilo sustituido con un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ y grupos haloalcoxilo C_1-C_6 ;

10 (5) el uso de acuerdo con el apartado (1), en el que R^1 es un grupo 4-isobutiloxifenilo, un grupo 4-(ciclopropilmetoxi)fenilo, un grupo 4-(2-ciclopropiletoxi)fenilo, un grupo 4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenilo, un grupo 4-(3,3,3-trifluoropropiloxi)fenilo, un grupo 4-(4,4,4-trifluorobutiloxi)fenilo, un grupo 4-(2-feniletoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-metoxifenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(3-metoxifenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-clorofenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(4-clorofenoxi)fenilo o un grupo 4-(4-trifluorometilfenoxi)fenilo;

(6) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5), en el que R^2 es un grupo arilo C_6-C_{10} que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;

(7) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5), en el que R^2 es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;

20 (8) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5), en el que R^2 es un grupo fenilo sustituido con un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos haloalquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_6 , grupos alcoxilo C_1-C_6 , grupos cicloalquiloxilo C_3-C_6 , grupos haloalcoxilo C_1-C_6 , grupos alquiltio C_1-C_6 y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros;

25 (9) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (5), en el que R^2 es un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-ciclopropilfenilo, un grupo 4-isopropiloxifenilo, un grupo 4-difluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, un grupo 4-(2,2-difluoroetoxi)fenilo, un grupo 4-ciclopropiloxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo, un grupo 4-metiltiofenilo o un grupo 4-(1*H*-pirrol-1-il)fenilo;

30 (10) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (9), en el que X es un grupo que tiene una fórmula $N(R^3)R^4$ (en el que R^3 representa un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β o un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 que puede estar protegido con un grupos hidroxilo protector; y R^4 representa un átomo de hidrógeno);

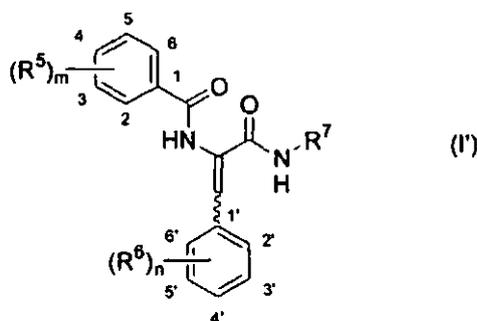
35 (11) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (9), en el que X es un grupo que tiene una fórmula $N(R^3)R^4$ (en el que R^3 representa un grupo haloalquilo C_2-C_3 , un grupo hidroxialquilo C_2-C_3 que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo o un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido con 1-hidroxiciclopropilo; y R^4 representa un átomo de hidrógeno);

40 (12) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (9), en el que X es un grupo 2-fluoroetilamino, un grupo 2,2-difluoroetilamino, un grupo 2-hidroxi-etilamino, un grupo 1-(2-hidroxi-propil)amino, un grupo 1-hidroxiciclopropilmetilamino, un grupo 2-acetoxietilamino, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilamino o un grupo 2-(3-carboxipropioniloxi)etilamino; y

(13) el uso de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (1) a (12), en el que la estructura química con respecto a la posición del resto acrilamida en la Fórmula (I) es Z.

Además, la presente invención incluye

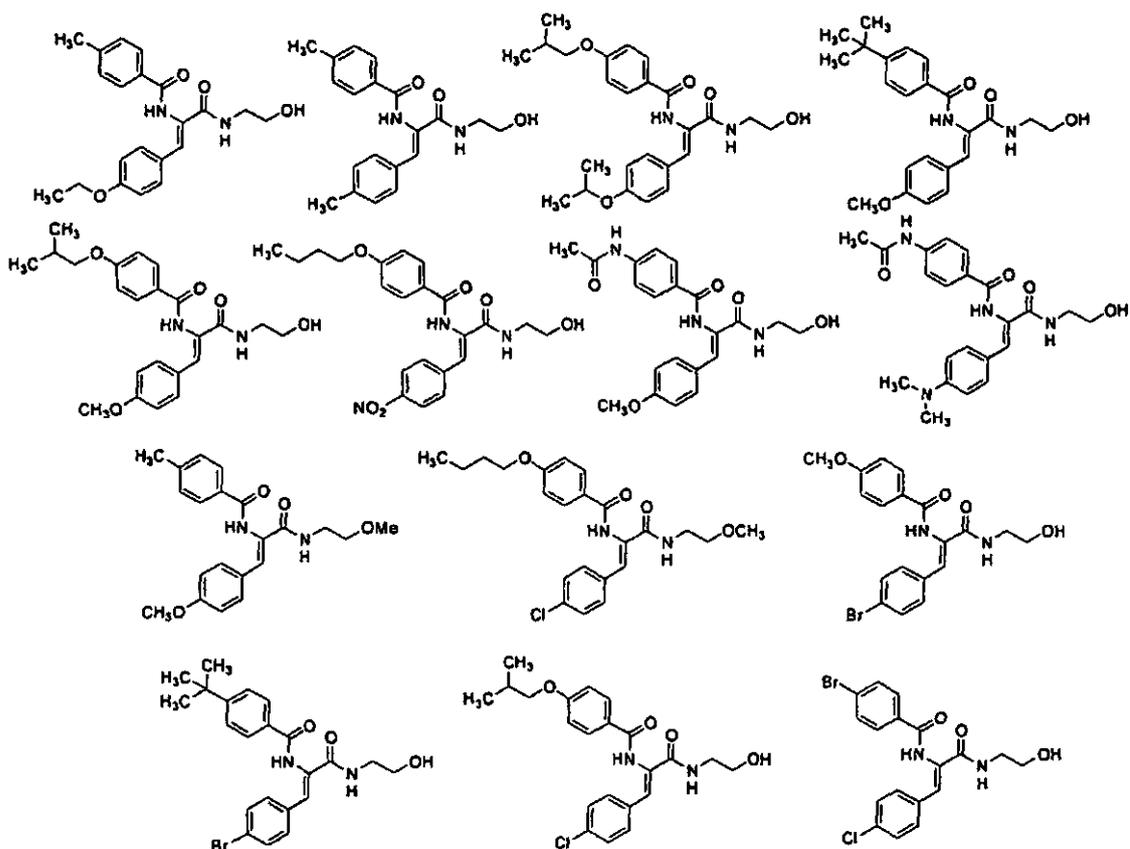
(14) un compuesto que tiene la Fórmula (I') o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



45 [en la que,
 R^5 es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo C_1-C_6 que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos cicloalquilo C_3-C_6 , grupos alcoxilo C_1-C_6 que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el

50

- grupo de sustituyentes γ , grupos haloalcoxilo C_1-C_6 y grupos cicloalquiloxilo C_3-C_6 ;
 R^6 representa un sustituyente seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;
 R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo, un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , un grupo arilo C_6-C_{10} que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α , o un grupo cicloalquilo C_3-C_{10} que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;
- 5 m representa un número entero de 1 a 3;
 n representa un número entero de 1 a 3;
- 10 los dígitos en cada anillo benceno representan el número de la posición de cada sustitución;
- el grupo de sustituyentes α representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C_1-C_6 , grupos dialquilamino C_1-C_6 , grupos cicloalquilamino C_3-C_6 , grupos acetamido, átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_{10} ,
- 15 grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros, grupos cicloalquenilo C_3-C_6 , grupos arilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alcoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalcoxilo C_1-C_6 , grupos alcoxi C_1-C_6 -alcoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alquinoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alquiloxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alquiloxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos cicloalquiloxilo C_3-C_{10} , grupos heterociclioxilo de 3 a 6 miembros, grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alquilenoxilo C_1-C_6 , grupos alquilendioxilo C_1-C_6 , grupos alquiltio C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquiltio C_1-C_6 , grupos alquilsulfonilo C_1-C_6 que puede estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilsulfonilo C_1-C_6 , grupos alquilcarbonilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilcarbonilo C_1-C_6 y grupos arilcarbonilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ ;
- 20 el grupo de sustituyentes β representa el grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos alcoxycarbonilo C_1-C_6 , grupos carbamoilo, grupos ciano, grupos amino, grupos acetamido, grupos *N*-arilacetamido C_6-C_{10} , grupos alcoxycarbonilamido C_1-C_6 , grupos urea, grupos cicloalquilo C_3-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos cicloalquenilo C_3-C_6 , grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros, grupos arilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alcoxilo C_1-C_6 , grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , y grupos cicloalquiloxilo C_3-C_{10} ; y
- 25 el grupo de sustituyentes γ representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C_1-C_6 , grupos dialquilamino C_1-C_6 , grupos amino C_2-C_6 cíclicos, átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_{10} , grupos haloalquilo C_1-C_6 , grupos alcoxilo C_1-C_6 , grupos cicloalquiloxilo C_3-C_{10} , grupos alquilenodioxilo C_1-C_6 y grupos fenilo], con la condición de que los compuestos que tienen la
- 30 Fórmula (I') no sean los siguientes compuestos:
- 35
- 40
- 45



El compuesto anteriormente mencionado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es preferentemente:

- (15) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado (14), en el que R^5 es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcoxilo C_1-C_6 que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ y grupos haloalcoxilo C_1-C_6 ;
- (16) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado (14), en el que R^5 es un grupo ciclopropilmetoxilo, un grupo 2-ciclopropiletoxilo, un grupo 1-metilciclopropilmetoxilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropiloxilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutiloxilo, un grupo 2-feniletoxilo, un grupo 2-(4-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(3-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etoxilo, un grupo 2-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)etoxilo, un grupo 4-clorofenoxilo o un grupo 4-trifluorometilfenoxilo;
- (17) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (16), en el que R^6 es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos haloalquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_6 , grupos alcoxilo C_1-C_6 , grupos cicloalquiloxilo C_3-C_6 , grupos haloalcoxilo C_1-C_6 , grupos alquiltio C_1-C_6 y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros;
- (18) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (16), en el que R^6 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo 2,2-difluoroetoxilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo etoxilo, un grupo metiltio o un grupo 1H-pirrol-1-ilo;
- (19) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (16), en el que R^6 es un grupo etoxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo o un grupo 2,2-difluoroetoxilo;
- (20) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (19), en el que R^7 es un grupo haloalquilo C_1-C_6 , un grupo alquilo C_1-C_6 que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β o un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo;
- (21) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (19), en el que R^7 es un grupo haloalquilo C_2-C_3 , un grupo hidroxialquilo C_2-C_3 que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo o un grupo alquilo C_1-C_3 sustituido con un grupo 1-hidroxiciclopropilo;
- (22) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (19), en el que R^7 es un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un

grupo 2-hidroxiopropilo, un grupo 1-hidroxiciclopropilmetilo, un grupo 2-acetoxietilo, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilo o un grupo 2-(3-carboxipropionilo)etilo;

(23) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (22), en el que cada uno de m y n es 1;

5 (24) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el apartado (23), en el que R⁵ está sustituido en la posición 4 del anillo benceno de Fórmula (I') y R⁶ está sustituido en la posición 4' del anillo benceno de Fórmula (I');

(25) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, seleccionándose el compuesto entre los siguientes:

- 10 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-(4-etoxifenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
15 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
acetato de 2-((2Z)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino)-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino}etilo,
succinato de 2-((2Z)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino)-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino}etilo,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]vinil}benzamida,
20 N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}-4-(2-ciclopropiletoxi)benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-(4-isopropoxifenil)vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
25 N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(metiltio)fenil]vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-(4-isopropoxifenil)vinil}benzamida,
4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamid
a,
30 N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}-4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-etoxifenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
35 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}benzamida,
4-(ciclopropilmetoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida,
4-(ciclopropilmetoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}benzamida,
40 N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
N-{1-((2,2-difluoroetil)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
N-{1-((2S)-2-hidroxiopropil]amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamid
45 a,
N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxi)etil)amino)carbonil}vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
4-(4-clorofenoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida y
50 4-(4-clorofenoxi)-N-{1-((2-hidroxi)etil)amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}benzamida; y

(26) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (14) a (25), en el que la estructura química con respecto a la posición del resto acrilamida de la Fórmula (I') es Z.

Adicionalmente, la presente invención proporciona

55 (27) una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26).

Adicionalmente, la presente invención proporciona

(28) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) como un medicamento para el tratamiento de animales no humanos;

60 (29) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) en la fabricación de un agente supresor de la reabsorción ósea;

- (30) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) en la fabricación de un medicamento para disminuir la concentración de calcio en sangre;
- (31) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) en la fabricación de un medicamento para suprimir una disminución en la masa ósea;
- 5 (32) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) en la fabricación de un medicamento para mejorar el metabolismo óseo;
- (33) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad metabólica ósea;
- 10 (34) el uso de acuerdo con (33), en el que la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis;
- (35) el uso de acuerdo con (33), en el que la enfermedad metabólica ósea es hipercalcemia;
- (36) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) en la fabricación de un medicamento para suprimir la metástasis de cáncer de huesos;
- (37) el uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) como un ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para disminuir la concentración de calcio en suero; y
- 15 (38) el uso de acuerdo con (37), en el que la dosis del ingrediente activo es de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg.

Adicionalmente, la presente invención proporciona

- (39) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (13) o de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) para su uso como un agente supresor de la reabsorción ósea;
- (40) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (13) o de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) para su uso en la disminución de la concentración de calcio en la sangre;
- (41) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (13) o de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) para su uso en la supresión de una disminución en la masa ósea;
- 25 (42) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable como se define en cualquiera de (1) a (13) o de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) para su uso en la mejora del metabolismo óseo;
- (43) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (13) o de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad metabólica;
- 30 (44) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con (43), en el que la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis;
- (45) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con (43), en el que la enfermedad metabólica ósea es hipercalcemia; y
- 35 (46) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de (1) a (13) o de acuerdo con cualquiera de (14) a (26) para su uso en la supresión de la metástasis de cáncer de huesos.

(Definición, grupos preferidos, etc.).

Para el grupo de sustituyentes α , los sustituyentes preferidos son aquellos del grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_{10} , grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alcoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalcoxilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_{10} y grupos alquilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β .

45 Para el grupo de sustituyentes β , los sustituyentes preferidos son aquellos del grupo que consiste en grupos cicloalquilo C_3-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos arilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ y grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ .

50 Para el grupo de sustituyentes γ , los sustituyentes preferidos son aquellos del grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos dialquilamino C_1-C_6 , átomos de halógeno, grupos alquilo C_1-C_6 , grupos haloalquilo C_1-C_6 , grupos cicloalquilo C_3-C_{10} , grupos alcoxilo C_1-C_6 , grupos alquilendioxilo C_1-C_6 y grupos cicloalquilo C_3-C_{10} .

55 Entre los compuestos que tienen la Fórmula (I), se prefieren compuestos que tienen Fórmula (I'). De los compuestos que tienen la Fórmula (I'), se prefieren los compuestos en los que cada m y n es 1. Además, se prefieren los compuestos en los que R^5 es un sustituyente en la posición 4 y R^6 es un sustituyente en la posición 4'.

Los grupos arilo C₆-C₁₀ del "grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α " en las definiciones anteriores de R¹, R², R³ y R⁷ y del "grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ " en las definiciones de los grupos sustituyentes α y β pueden estar condensados con otros grupos cíclicos. Los ejemplos de dichos grupos arilo C₆-C₁₀ incluyen grupos fenilo, grupos indenilo, grupos indanilo, grupos naftilo y grupos cromanilo, y se prefieren grupos fenilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α " anterior, preferentemente significa la sustitución con uno o dos grupos, y la expresión "puede estar sustituido" en el "grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ " preferentemente significa ninguna sustitución o sustitución con un grupo.

El grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros del "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α " en las definiciones de R¹, R² y R³, y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros del "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ " en las definiciones de los grupos de sustituyentes α y β , son grupos cíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono y que contienen un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre. Los ejemplos de dichos grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros incluyen grupos furilo, grupos tienilo, grupos pirrolilo, grupos pirazolilo, grupos imidazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, grupos tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos triazolilo, grupos tetrazolilo, grupos piranilo, grupos piridilo, grupos piridazinilo, grupos pirimidinilo y grupos pirazinilo. Entre ellos, se prefieren grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros. El "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" anterior puede estar condensado con otro grupo cíclicos, tal como un grupo indolilo, un grupo benzofuranilo, un grupo benzotienilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo tetrahydroquinolilo o un grupo tetrahydroisoquinolilo. R¹ es preferentemente un grupo piridilo, R² es preferentemente un grupo piridilo, un grupo triazolilo o un grupo pirrolilo, y R³ es preferentemente un grupo piridilo. Entre el grupo de sustituyentes β , se prefieren un grupo benzotiazolilo, un grupo piridilo y un grupo pirrolilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α " anterior, preferentemente significa sustitución con uno o dos grupos, y la expresión "puede estar sustituido" en el "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ " preferentemente significa ninguna sustitución o sustitución con un grupo.

Los "grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros" del "grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α " en la definición de R², el "grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β " en las definiciones de R³ y R⁷, y el "grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y β pueden ser, por ejemplo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo pirrolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo oxazolidinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo dihidropiridilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolinilo, un grupo tiomorfolinilo, un grupo homopiperidilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahydropiranilo, un grupo 2,5-dioxopirrolidino y un grupo 2,6-dioxopiperazinilo. En el grupo de sustituyentes β , se prefieren un grupo pirrolidino, un grupo piperidilo, un grupo morfolinilo y un grupo tetrahydrofurilo.

Los "grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros" del "grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y β pueden estar condensados con otros grupos cíclicos, tales como un grupo 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindolilo o un grupo 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinilo.

Los grupos alcoxilo C₁-C₆ del "grupo alcoxilo C₁-C₆" en las definiciones de X y los grupos de sustituyentes β e γ y del "grupo alcoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo" o el "grupo alcoxilo C₁-C₆ sustituido con un grupo hidroxilo" en las definiciones de R³ y X y el grupo alcoxilo C₁-C₆ del "grupo alcoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β " en la definición del grupo de sustituyentes α pueden ser, por ejemplo, grupos alcoxilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; y son preferentemente un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo isopropoxilo, un grupo butoxilo o un grupo isobutoxilo.

El término "sustituido" en el "grupo alcoxilo C₁-C₆ sustituido con un grupo hidroxilo" anterior significa sustitución con de uno a tres grupos y, preferentemente, sustitución con uno o dos grupos.

Los grupos alquilo C₁-C₆ del "grupo alquilo C₁-C₆" en las definiciones de R³, R⁴, y el grupo de sustituyentes γ y del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β " en las definiciones de R³, R⁷, y el grupo de sustituyentes α , pueden ser, por ejemplo, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; y son preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo o un grupo butilo.

La expresión "puede estar sustituido" del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" preferentemente significa sustitución con uno o dos grupos.

Los ejemplos del "grupo protector hidroxilo" en las definiciones de R³ y R⁷ incluyen "grupos acilo alifáticos", por ejemplo, grupos alquilcarbonilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo, isovalerilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, 3-metilnonanoilo, 8-metilnonanoilo, 3-etiloctanoilo, 3,7-dimetiloctanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, 1-metilpentadecanoilo, 14-metilpentadecanoilo, 13,13-dimetiltetradecanoilo, heptadecanoilo, 15-metilhexadecanoilo, octadecanoilo, 1-metilheptadecanoilo, nonadecanoilo, icosanoilo y henicosoilo; grupos alquilcarbonilo aminados, que son los grupos alquilcarbonilo mencionados anteriormente sustituidos con un grupo amino sustituido, tal como morfolin-4-ilacetilo, piperidin-1-ilacetilo y pirrolidin-1-ilacetilo; grupos alquilcarbonilo carboxilados, tales como succinoilo, glutarilo y azipilo; grupos halógeno-alquilcarbonilo C₁-C₆, tales como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo; grupos alcoxi C₁-C₆-alquilcarbonilo C₁-C₆, tales como metoxiacetilo; grupos alquilcarbonilo insaturados, tales como (E)-2-metil-2-butenilo; "grupos acilo aromáticos", por ejemplo, grupos arilcarbonilo, tales como benzoilo, α-naftoilo y β-naftoilo; grupos halógeno-arilcarbonilo, tales como 2-bromobenzoilo y 4-clorobenzoilo; grupos arilcarbonilo alquilados inferiores, tales como 2,4,6-trimetilbenzoilo y 4-toluoilo; grupos arilcarbonilo alcoxilados inferiores, tales como 4-anisoilo; grupos arilcarbonilo carboxilados inferiores, tales como 2-carboxibenzoilo, 3-carboxibenzoilo y 4-carboxibenzoilo; grupos arilcarbonilo nitrados, tales como 4-nitrobenzoilo y 2-nitrobenzoilo; grupos arilcarbonilo alcoxycarbonilados inferiores, tales como 2-(metoxicarbonil)benzoilo; y grupos arilcarbonilo arilados, tales como 4-fenilbenzoilo; "grupos tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano", tales como tetrahidropiran-2-ilo, 3-bromotetrahidropiran-2-ilo, 4-metoxitetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo y 4-metoxitetrahidrotiopiran-4-ilo; "grupos tetrahidrofurano o tetrahidrotiofuranilo, tales como tetrahidrofurano-2-ilo y tetrahidrotiofuran-2-ilo; "grupos sililo", por ejemplo, grupos tri(alquil inferior)sililo, tales como trimetilsililo, trietilsililo, isopropildimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, metildiisopropilsililo, metildi-*t*-butilsililo y triisopropilsililo; y grupos tri(alquil inferior)sililo sustituidos con 1 ó 2 grupos arilo, tales como difenilmetsililo, difenilbutilsililo, difenilisopropilsililo y fenildiisopropilsililo; "grupos alcoximetilo", por ejemplo, grupos alcoximetilo inferior, tales como metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, butoximetilo y *t*-butoximetilo; grupos alcoximetilo inferior alcoxilados inferiores, tales como 2-metoxietoximetilo; y grupos halógeno-alcoximetilo inferior, tales como 2,2,2-tricloroetoximetilo y bis(2-cloroetoxi)metilo; "grupos etilo sustituidos", por ejemplo, grupos etilo alcoxilados, tales como 1-etoxietilo y 1-(isopropoxi)etilo; y grupos etilo halogenados, tales como 2,2,2-tricloroetilo; "grupos aralquilo", por ejemplo, grupos alquilo inferior sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, tales como bencilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo y 9-arilmetilo; y grupos alquilo inferior sustituidos con 1 a 3 grupos arilo, estando el anillo de los mismos sustituido con un grupo alquilo inferior, alcoxilo inferior, halógeno o ciano, tal como 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, 4-cianobencilo, metilo y piperonilo; "grupos alcoxycarbonilo", por ejemplo, grupos alcoxycarbonilo inferior, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo e isobutoxicarbonilo; y grupos alcoxycarbonilo inferior sustituidos con un grupo halógeno o tri(alquil inferior)sililo, tal como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y 2-trimetilsililetoxicarbonilo; "grupos alqueniloxicarbonilo", tales como viniloxicarbonilo y aliloxicarbonilo; "grupos arilaminocarbonilo", tales como grupos fenilaminocarbonilo; y "grupos aralquiloxicarbonilo en los que el anillo arilo puede estar sustituido con 1 ó 2 alcoxilos inferiores o un grupo nitro", tales como benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo y 4-nitrobenciloxicarbonilo. El "grupo protector para un grupo hidroxilo" es preferentemente un grupo acilo alifático, más preferentemente, un grupo alquilcarbonilo, un grupo alquilcarbonilo aminado o un grupo alquilcarbonilo carboxilado, y adicional y preferentemente, un grupo acetilo, morfolin-4-ilacetilo o succinoilo.

El grupo hidroxialquilo C₁-C₆ del "grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo" en las definiciones de R³ y R⁷ puede ser, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo o 6-hidroxihexilo; y es preferentemente, un grupo hidroximetilo, 2-hidroxietilo o 3-hidroxipropilo.

El grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ del "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α" en las definiciones de R³ y R⁷, y los grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ del "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀" en la definición del grupo de sustituyentes α y del "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ" en la definición del grupo de sustituyentes β son, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo adamantilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α" anterior y en el "grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ" significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

El "grupo alquilamino C₁-C₆" en las definiciones de los grupos sustituyentes α e γ es un grupo amino sustituido con uno de los grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente, tales como un grupo amino sustituido con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y es preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino o un grupo butilamino; y más preferentemente un grupo

metilamino, un grupo etilamino o un grupo propilamino.

5 El "grupo dialquilamino C₁-C₆" en las definiciones de los grupos sustituyentes α e γ es un grupo amino sustituido con dos de los grupos alquilo C₁-C₆ mencionados anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo lineales o ramificados, teniendo cada de 1 a 6 átomos de carbono; y es preferentemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino o un grupo dibutilamino; y más preferentemente, un grupo dimetilamino o un grupo dietilamino.

El "grupo cicloalquilamino C₃-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes α puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilamino, un grupo ciclobutilamino, un grupo ciclopentilamino o un grupo ciclohexilamino; y es preferentemente un grupo ciclopentilamino o un grupo ciclohexilamino.

10 El "grupo haloalquilo C₁-C₆" en las definiciones de R³, R⁵, R⁶ los grupos de sustituyentes α y γ es el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente sustituido con tantos átomos de halógeno como sea posible. Los ejemplos del grupo haloalquilo C₁-C₆ incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo fluorobutilo, un grupo difluorobutilo, un grupo trifluorobutilo, un grupo fluoropentilo, un grupo difluoropentilo, un grupo trifluoropentilo, un grupo fluorohexilo, un grupo difluorohexilo, un grupo trifluorohexilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo hexafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclometilo, un grupo cloroetilo, un grupo cloroetilo, un grupo dicloroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo cloropropilo, un grupo dicloropropilo, un grupo tricloropropilo, un grupo clorobutilo, un grupo diclorobutilo, un grupo triclorobutilo, un grupo cloropentilo, un grupo dicloropentilo, un grupo tricloropentilo, un grupo clorohexilo, un grupo diclorohexilo, un grupo triclorohexilo, un grupo pentacloroetilo, un grupo hexacloropropilo y un grupo nonaclorobutilo. El grupo haloalquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo o un grupo trifluoropropilo; y más preferentemente, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo o un grupo trifluoroetilo.

25 El grupo "cicloalquenilo C₃-C₆" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y β puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropenilo, un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexenilo; y es preferentemente un grupo ciclopentenilo o un grupo ciclohexilo.

30 El "grupo haloalcoxilo C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo haloalquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente, estando el término alquilo del mismo sustituido con un átomo de oxígeno, puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometoxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo fluoroetoxilo, un grupo difluoroetoxilo, un grupo trifluoroetoxilo, un grupo fluoropropoxilo, un grupo difluoropropoxilo, un grupo trifluoropropoxilo, un grupo fluorobutoxilo, un grupo difluorobutoxilo, un grupo trifluorobutoxilo, un grupo fluoropentiloxilo, un grupo difluoropentiloxilo, un grupo trifluoropentiloxilo, un grupo fluorohexiloxilo, un grupo difluorohexiloxilo, un grupo trifluorohexiloxilo, un grupo pentafluoroetoxilo, un grupo hexafluoropropoxilo, un grupo nonafluorobutoxilo, un grupo clorometoxilo, un grupo diclorometoxilo, un grupo triclorometoxilo, un grupo cloroetoxilo, un grupo dicloroetoxilo, un grupo tricloroetoxilo, un grupo cloropropoxilo, un grupo dicloropropoxilo, un grupo tricloropropoxilo, un grupo clorobutoxilo, un grupo diclorobutoxilo, un grupo triclorobutoxilo, un grupo cloropentiloxilo, un grupo dicloropentiloxilo, un grupo tricloropentiloxilo, un grupo clorohexiloxilo, un grupo diclorohexiloxilo, un grupo triclorohexiloxilo, un grupo pentacloroetoxilo, un grupo hexacloropropoxilo o un grupo nonaclorobutoxilo; y es preferentemente un grupo fluorometoxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo fluoroetoxilo, un grupo difluoroetoxilo, un grupo trifluoroetoxilo, un grupo fluoropropoxilo, un grupo difluoropropoxilo o un grupo trifluoropropoxilo; y más preferentemente un grupo fluorometoxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo fluoroetoxilo, un grupo difluoroetoxilo o un grupo trifluoroetoxilo.

45 El grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆ del "grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β " en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo alcoxilo C₁-C₆ mencionado anteriormente sustituido con uno de los grupo grupos alcoxilo C₁-C₆ mencionados anteriormente y puede ser, por ejemplo, un grupo metoximetoxilo, un grupo 2-metoxietoxilo, un grupo 3-metoxipropoxilo, un grupo 4-metoxibutoxilo, un grupo 5-metoxipentiloxilo, un grupo 6-metoxihexiloxilo, un grupo etoximetoxilo, un grupo 2-etoxietoxilo, un grupo 3-etoxipropoxilo, un grupo 4-etoxibutoxilo, un grupo 5-etoxipentiloxilo o un grupo 6-etoxihexiloxilo; y es preferentemente un grupo 2-metoxietoxilo, un grupo 3-metoxipropoxilo, un grupo 4-metoxibutoxilo o un grupo 5-metoxipentiloxilo.

55 El grupo alqueniloxilo C₁-C₆ del "grupo alqueniloxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β " en la definición del grupo de sustituyentes α puede ser, por ejemplo, un grupo viniloxilo, un grupo 1-propeniloxilo, un grupo 2-propeniloxilo, un grupo 1-buteniloxilo, un grupo 2-buteniloxilo, un grupo 3-buteniloxilo, un grupo 1-penteniloxilo, un grupo 2-penteniloxilo, un grupo 3-penteniloxilo, un grupo 4-penteniloxilo, un grupo 1-hexeniloxilo, un grupo 2-hexeniloxilo, un grupo 3-hexeniloxilo, un grupo 4-hexeniloxilo o un grupo 5-hexeniloxilo; y es preferentemente un grupo 1-propeniloxilo, un grupo 2-propeniloxilo, un grupo 1-buteniloxilo, un grupo 2-buteniloxilo o un grupo 3-buteniloxilo.

5 El grupo alquinoxilo C₁-C₆ del "grupo alquinoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" en la definición del grupo de sustituyentes α puede ser, por ejemplo, un grupo 1-propinoxilo, un grupo 2-propinoxilo, un grupo 1-butinoxilo, un grupo 2-butinoxilo, un grupo 3-butinoxilo, un grupo 1-pentinoxilo, un grupo 2-pentinoxilo, un grupo 3-pentinoxilo, un grupo 4-pentinoxilo, un grupo 1-hexinoxilo, un grupo 2-hexinoxilo, un grupo 3-hexinoxilo, un grupo 4-hexinoxilo o un grupo 5-hexinoxilo; y es preferentemente un grupo 1-propinoxilo, un grupo 2-propinoxilo, un grupo 1-butinoxilo, un grupo 2-butinoxilo o un grupo 3-butinoxilo.

10 La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β", el "grupo alquinoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β", y el "grupo alquinoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

15 El "cicloalquinoxilo C₃-C₁₀" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y β es el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ mencionado anteriormente al que un átomo de oxígeno está enlazado y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropoxilo, un grupo ciclobutoxilo, un grupo ciclopentoxilo o un grupo ciclohexoxilo; y es preferentemente un grupo ciclopropoxilo, un grupo ciclobutoxilo o un grupo ciclopentoxilo.

20 El "grupo heterocicloxilo de 3 a 6 miembros" en la definición del grupo de sustituyentes α, es un grupo cíclico que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre y que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, al que un átomo de oxígeno está enlazado; y puede ser, por ejemplo, un grupo aziridinilo, un grupo azetidino, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo tiranilo, un grupo tienilo, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo oxirano, un grupo oxetano, un grupo tetrahydrofurilo o un grupo tetrahidropirano; y es preferentemente un grupo tetrahydrofurilo o un grupo tetrahidropirano.

25 El grupo ariloxilo C₆-C₁₀ del "grupo ariloxilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y β, es el grupo arilo C₆-C₁₀ mencionado anteriormente, al que un átomo de oxígeno está enlazado y puede ser, por ejemplo, un grupo fenoxilo, un grupo indenilo o un grupo naftilo y es preferentemente un grupo fenoxilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo ariloxilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ" anterior significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

30 El "grupo alquinoxilo C₁-C₆" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y γ puede ser, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo trimetileno, un grupo tetrametileno, un grupo pentametileno o un grupo hexametileno; y es preferentemente un grupo etileno o un grupo trimetileno.

35 El "grupo alquinoxilo C₁-C₆" en las definiciones de los grupos sustituyentes α y γ puede ser, por ejemplo, un grupo metilendio, un grupo etilendio, un grupo trimetilendio, un grupo tetrametilendio, un grupo pentametilendio o un grupo hexametilendio; y es preferentemente un grupo metilendio o un grupo etilendio.

40 El grupo alquiltio C₁-C₆ del "grupo alquiltio C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo alquilo C₁-C₆ al que está enlazado un átomo de azufre, y es preferentemente un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio o un grupo butiltio y más preferentemente un grupo metiltio o un grupo etiltio.

El término "puede estar sustituido" en el "grupo alquiltio C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" anterior significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

45 El "grupo haloalquiltio C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo alquiltio C₁-C₆ sustituido con tantos átomos de halógeno como sea posible y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometiltio, un grupo difluorometiltio, un grupo trifluorometiltio, un grupo fluoroetiltio, un grupo difluoroetiltio, un grupo trifluoroetiltio, un grupo fluoropropiltio, un grupo difluoropropiltio, un grupo trifluoropropiltio, un grupo fluorobutiltio, un grupo difluorobutiltio, un grupo trifluorobutiltio, un grupo fluoropentiltio, un grupo difluoropentiltio, un grupo trifluoropentiltio, un grupo fluorohexiltio, un grupo difluorohexiltio, un grupo trifluorohexiltio, un grupo pentafluoroetiltio, un grupo hexafluoropropiltio, un grupo nonafluorobutiltio, un grupo clorometiltio, un grupo diclorometiltio, un grupo triclorometiltio, un grupo cloroetiltio, un grupo dicloroetiltio, un grupo tricloroetiltio, un grupo cloropropiltio, un grupo dicloropropiltio, un grupo tricloropropiltio, un grupo clorobutiltio, un grupo diclorobutiltio, un grupo triclorobutiltio, un grupo cloropentiltio, un grupo dicloropentiltio, un grupo tricloropentiltio, un grupo clorohexiltio, un grupo diclorohexiltio, un grupo triclorohexiltio, un grupo pentacloroetiltio, un grupo hexacloropropiltio o un grupo nonaclorobutiltio; y es preferentemente un grupo fluorometiltio, un grupo difluorometiltio, un grupo trifluorometiltio, un grupo fluoroetiltio, un grupo difluoroetiltio, un grupo trifluoroetiltio, un grupo fluoropropiltio, un grupo difluoropropiltio, un grupo trifluoropropiltio o un grupo trifluoropropiltio.

El grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ del "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β", en la definición del grupo de sustituyentes α, es el grupo alquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo sulfonilo y es preferentemente un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo o un grupo butilsulfonilo y, más preferentemente, un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

El "grupo haloalquilsulfonilo C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo alquilsulfonilo C₁-C₆ mencionado anteriormente sustituido con tantos átomos de halógeno como sea posible y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometilsulfonilo, un grupo difluorometilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo fluoroetilsulfonilo, un grupo difluoroetilsulfonilo, un grupo trifluoroetilsulfonilo, un grupo fluoropropilsulfonilo, un grupo difluoropropilsulfonilo, un grupo trifluoropropilsulfonilo, un grupo fluorobutilsulfonilo, un grupo difluorobutilsulfonilo, un grupo trifluorobutilsulfonilo, un grupo fluoropentilsulfonilo, un grupo difluoropentilsulfonilo, un grupo trifluoropentilsulfonilo, un grupo fluorohexilsulfonilo, un grupo difluorohexilsulfonilo, un grupo trifluorohexilsulfonilo, un grupo pentafluoroetilsulfonilo, un grupo hexafluoropropilsulfonilo, un grupo nonafluorobutilsulfonilo, un grupo clorometilsulfonilo, un grupo diclorometilsulfonilo, un grupo triclorometilsulfonilo, un grupo cloroetilsulfonilo, un grupo dicloroetilsulfonilo, un grupo tricloroetilsulfonilo, un grupo cloropropilsulfonilo, un grupo dicloropropilsulfonilo, un grupo tricloropropilsulfonilo, un grupo clorobutilsulfonilo, un grupo diclorobutilsulfonilo, un grupo triclorobutilsulfonilo, un grupo cloropentilsulfonilo, un grupo dicloropentilsulfonilo, un grupo tricloropentilsulfonilo, un grupo clorohexilsulfonilo, un grupo diclorohexilsulfonilo, un grupo triclorohexilsulfonilo, un grupo pentacloroetilsulfonilo, un grupo hexacloropropilsulfonilo o un grupo nonaclorobutilsulfonilo; y es preferentemente un grupo fluorometilsulfonilo, un grupo difluorometilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo fluoroetilsulfonilo, un grupo difluoroetilsulfonilo, un grupo trifluoroetilsulfonilo, un grupo fluoropropilsulfonilo, un grupo difluoropropilsulfonilo o un grupo trifluoropropilsulfonilo.

El grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ del "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo alquilo C₁-C₆ anteriormente mencionado al que un grupo carbonilo está unido y puede ser, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo pentalcarbonilo o un grupo hexilcarbonilo; y es preferentemente un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo o un grupo propilcarbonilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo alquilcarbonilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β" significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

El "grupo haloalquilcarbonilo C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo haloalquilo C₁-C₆ mencionado anteriormente, al que está enlazado un grupo carbonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometilcarbonilo, un grupo difluorometilcarbonilo, un grupo trifluorometilcarbonilo, un grupo fluoroetilcarbonilo, un grupo difluoroetilcarbonilo, un grupo trifluoroetilcarbonilo, un grupo fluoropropilcarbonilo, un grupo difluoropropilcarbonilo, un grupo trifluoropropilcarbonilo, un grupo fluorobutilcarbonilo, un grupo difluorobutilcarbonilo, un grupo trifluorobutilcarbonilo, un grupo fluoropentilcarbonilo, un grupo difluoropentilcarbonilo, un grupo trifluoropentilcarbonilo, un grupo fluorohexilcarbonilo, un grupo difluorohexilcarbonilo, un grupo trifluorohexilcarbonilo, un grupo pentafluoroetilcarbonilo, un grupo hexafluoropropilcarbonilo, un grupo nonafluorobutilcarbonilo, un grupo clorometilcarbonilo, un grupo diclorometilcarbonilo, un grupo triclorometilcarbonilo, un grupo cloroetilcarbonilo, un grupo dicloroetilcarbonilo, un grupo tricloroetilcarbonilo, un grupo cloropropilcarbonilo, un grupo dicloropropilcarbonilo, un grupo tricloropropilcarbonilo, un grupo clorobutilcarbonilo, un grupo diclorobutilcarbonilo, un grupo triclorobutilcarbonilo, un grupo cloropentilcarbonilo, un grupo dicloropentilcarbonilo, un grupo tricloropentilcarbonilo, un grupo clorohexilcarbonilo, un grupo diclorohexilcarbonilo, un grupo triclorohexilcarbonilo, un grupo pentacloroetilcarbonilo, un grupo hexacloropropilcarbonilo o un grupo nonaclorobutilcarbonilo; y es preferentemente un grupo fluorometilcarbonilo, un grupo difluorometilcarbonilo, un grupo trifluorometilcarbonilo, un grupo fluoroetilcarbonilo, un grupo difluoroetilcarbonilo, un grupo trifluoroetilcarbonilo, un grupo fluoropropilcarbonilo, un grupo difluoropropilcarbonilo o un grupo trifluoropropilcarbonilo.

El grupo arilcarbonilo C₆-C₁₀ del "grupo arilcarbonilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ" en la definición del grupo de sustituyentes α es el grupo arilo C₆-C₁₀ mencionado anteriormente al que un grupo carbonilo está enlazado y puede ser, por ejemplo, un grupo benzóilo, un grupo indenilcarbonilo o un grupo naftilcarbonilo y es preferentemente un grupo benzóilo.

La expresión "puede estar sustituido" en el "grupo arilcarbonilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ" anterior significa sin sustituir o de mono- a tri-sustituido.

El "grupo alcoxicarbonilo C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes β es el grupo alcoxilo C₁-C₆ mencionado anteriormente al que está enlazado un grupo carbonilo y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y es preferentemente un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo o un grupo butoxicarbonilo; y más preferentemente un grupo metoxicarbonilo o un grupo etoxicarbonilo.

El "grupo *N*-arilacetamido C₆-C₁₀" en la definición del grupo de sustituyentes β es un grupo acetamido que tiene el grupo el grupo arilo C₆-C₁₀ mencionado anteriormente en el átomo de nitrógeno y puede ser, por ejemplo, un grupo *N*-fenilacetamido, un grupo *N*-indenilacetamido o un grupo *N*-naftilacetamido y es preferentemente un grupo *N*-fenilacetamido.

5 El "grupo alcóxicarbonilamido C₁-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes β es el grupo alcóxicarbonilo C₁-C₆ mencionado anteriormente que tiene un grupo carbonilo al que está enlazado un grupo amino y puede ser, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilamido lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y es preferentemente un grupo metóxicarbonilamido, un grupo etóxicarbonilamido, un grupo propóxicarbonilamido, un grupo isopropóxicarbonilamido o un grupo butóxicarbonilamido y más preferentemente, un grupo metóxicarbonilamido o un grupo etóxicarbonilamido.

10 El "grupo amino cíclico C₂-C₆" en la definición del grupo de sustituyentes γ puede ser, por ejemplo, un grupo aziridina, un grupo azetidina, un grupo pirrolidina o un grupo piperidina y es preferentemente un grupo pirrolidina o un grupo piperidina.

15 En los compuestos que tienen la Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, R¹ es preferentemente un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α o un grupo piridilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α; más preferentemente, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α; aún más preferentemente, un grupo fenilo sustituido con un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcóxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos arilóxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, y grupos haloalcóxilo C₁-C₆; y aún más particular y preferentemente, un grupo 4-isobutiloxifenilo, un grupo 4-(ciclopropilmetoxi)fenilo, un grupo 4-(2-ciclopropiletoxi)fenilo, un grupo 4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenilo, un grupo 4-(3,3,3-trifluoropropiloxi)fenilo, un grupo 4-(4,4,4-trifluorobutiloxi)fenilo, un grupo 4-(2-feniletoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-metoxifenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(3-metoxifenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-clorofenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(4-clorofenoxi)fenilo o un grupo 4-(4-trifluorometilfenoxi)fenilo.

20 R² es preferentemente un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α; más preferentemente, un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α; aún más preferentemente, un grupo fenilo sustituido con un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcóxilo C₁-C₆, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₆, grupos haloalcóxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros; y aún más particular y preferentemente, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-ciclopropilfenilo, un grupo 4-isopropiloxifenilo, un grupo 4-difluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, un grupo 4-(2,2-difluoroetoxi)fenilo, un grupo 4-ciclopropiloxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo, un grupo 4-metilfenilo o un grupo 4-(1*H*-pirrol-1-il)fenilo.

25 X es preferentemente un grupo que tiene la fórmula N(R³)R⁴, en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo; más preferentemente, un grupo que tiene la fórmula N(R³)R⁴, en la que R⁴ es un átomo de hidrógeno y R³ es un grupo haloalquilo C₂-C₃, un grupo hidroxialquilo C₂-C₃ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo 1-hidroxiciclopropilo; y aún más preferentemente, un grupo 2-fluoroetilamino, un grupo 2,2-difluoroetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino, un grupo 1-(2-hidroxipropil)amino, un grupo 1-hidroxiciclopropilmetilamino, un grupo 2-acetoxietilamino, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilamino o un grupo 2-(3-carboxipropioniloxi)etilamino.

30 En los compuestos que tienen la Fórmula (I') de acuerdo con la presente invención, R⁵ es preferentemente un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcóxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos arilóxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos haloalcóxilo C₁-C₆ y grupos cicloalquiloxilo C₃-C₆; más preferentemente un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcóxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos arilóxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, y grupos haloalcóxilo C₁-C₆; y aún más preferentemente un grupo isobutiloxilo, un grupo ciclopropilmetoxilo, un grupo 2-ciclopropiletoxi, un grupo 1-metilciclopropilmetoxilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropiloxilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutiloxilo, un grupo 2-feniletoxi, un grupo 2-(4-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(3-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etoxilo, un grupo 2-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)etoxilo, un grupo 4-clorofenoxilo o un grupo 4-trifluorometilfenoxilo.

R⁶ es preferentemente un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₆, grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros; más preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo 2,2-difluoroetoxilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo etoxilo, un grupo metiltio o un grupo 1*H*-pirrol-1-ilo; y aún más preferentemente un grupo etoxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo o un grupo 2,2-difluoroetoxilo.

R⁷ es preferentemente un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo; más preferentemente, un grupo haloalquilo C₂-C₃, un grupo hidroxialquilo C₂-C₃ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-hidroxiciclopropilo; y aún más preferentemente, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxiciclopropilmetilo, un grupo 2-acetoxietilo, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilo o un grupo 2-(3-carboxipropionilo)etilo.

En combinaciones preferidas de sustituyentes de un compuesto que tiene la Fórmula (I') de acuerdo con la presente invención, R⁶ es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₆, grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros; y R⁷ es un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo. En combinaciones de sustituyentes más preferidas, R⁵ es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcoxilo C₁-C₆ que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupo ariloxilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, y grupos haloalcoxilo C₁-C₆; R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo 2,2-difluoroetoxilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo etoxilo, un grupo metiltio o un grupo 1*H*-pirrol-1-ilo; y R⁷ es un grupo haloalquilo C₂-C₃, un grupo hidroxialquilo C₂-C₃ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-hidroxiciclopropilo. En combinaciones de sustituyentes aún más preferidas, R⁵ es un grupo ciclopropilmetoxilo, un grupo 2-ciclopropiletoxilo, un grupo 1-metilciclopropilmetoxilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropiloxilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutiloxilo, un grupo 2-feniletoxilo, un grupo 2-(4-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(3-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etoxilo, un grupo 2-(4-(*N,N*-dimetilamino)fenil)etoxilo, un grupo 4-clorofenoxilo o un grupo 4-trifluorometilfenoxilo; R⁶ es un grupo etoxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo o un grupo 2,2-difluoroetoxilo; y R⁷ es un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxiciclopropilmetilo, un grupo 2-acetoxietilo, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilo o un grupo 2-(3-carboxipropionilo)etilo.

Los compuestos que tienen la Fórmula (I') de acuerdo con la presente invención son preferentemente:

4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-(2-(4-etoxifenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-(2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-(2-[4-(ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 acetato de 2-((2*Z*)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino)-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino)etilo,
 succinato de 2-((2*Z*)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino)-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino)etilo,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]vinil)benzamida,
N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)-4-(2-ciclopropiletoxi)benzamida,
N-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-(4-isopropoxifenil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(metiltio)fenil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
 4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi]-*N*-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-(4-isopropoxifenil)vinil)benzamida,
 4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi]-*N*-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,
N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)-4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-(4-etoxifenil)-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxietil)amino)carbonil)vinil)benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-*N*-{1-((2-hidroxietil)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,

4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 4-(ciclopropilmetoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}benzamida,
 4-(ciclopropilmetoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}benzamida,
 5 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 10 N-1-((2,2-difluoroetyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 N-1-(((2S)-2-hidroxiopropil}amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil}-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
 15 4-(4-clorofenoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}benzamida y
 4-(4-clorofenoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}benzamida;

más preferentemente:

4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-(4-etoxifenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 20 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}benzamida,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 acetato de 2-(((2Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil}amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-oi]amino}etilo,
 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}benzamida,
 N-(2-(4-clorofenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}-4-(2-ciclopropiletoxi)benzamida,
 25 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
 N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}benzamida,
 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}benzamida,
 4-(ciclopropilmetoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}benzamida,
 30 4-(ciclopropilmetoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 35 N-1-((2,2-difluoroetyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 N-1-(((2S)-2-hidroxiopropil}amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
 N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
 N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
 40 4-(4-clorofenoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil}vinil}benzamida y
 4-(4-clorofenoxi)-N-1-((2-hidroxietyl)amino)carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil}vinil}benzamida.

La expresión “enfermedad metabólica ósea” en la presente invención significa enfermedades caracterizadas por una disminución sustancial en la masa ósea o un aumento en la concentración de calcio en sangre y enfermedades que requieren la supresión de la reabsorción ósea o de la velocidad de reabsorción ósea para su profilaxis o tratamiento.

45 Los ejemplos de dichas enfermedades metabólicas óseas incluyen osteoporosis, hipercalcemia, metástasis de cáncer de huesos, enfermedad periodontal, enfermedad ósea de Paget y osteoartritis.

El término anterior “osteoporosis” significa una enfermedad sistémica en la que, debido a una disminución en la masa ósea, la microarquitectura ósea se altera y la resistencia mecánica del hueso se reduce, dando como resultado un riesgo aumentado de fracturas. Los ejemplos de osteoporosis incluyen osteoporosis posmenopáusicas, osteoporosis senil, osteoporosis secundaria producida por el uso de agentes esteroides o inmunosupresores, osteoclastosis u osteopenia debido a artritis reumatoide y osteopenia debido a reemplazo de articulaciones artificiales.

El término anterior “tratamiento” significa curar o mejorar una enfermedad o un síntoma o suprimir un síntoma.

La expresión anterior “disminuye significativamente la concentración de calcio en sangre” generalmente significa disminuir la concentración de calcio en sangre que se mantiene estrictamente a un valor constante con respecto a un nivel más bajo que un nivel general. La proporción de disminución es preferentemente de 0,1% o más, más preferentemente de 0,5% o más, aún más preferentemente de 1% o más y particularmente más preferentemente de 5% o más.

La expresión anterior “sal farmacológicamente aceptable” significa una sal básica o una sal ácida producida por una reacción de un compuesto que tiene la Fórmula (I) de la presente invención, cuando el compuesto tiene un grupo ácido

o un grupo básico, con una base o un ácido.

La "sal básica" farmacéuticamente aceptable del compuesto que tiene la Fórmula (I) de la presente invención es preferentemente una sal de metal alcalino, tal como una sal sódica, una sal potásica o una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de magnesio o una sal de calcio; una sal básica orgánica, tal como una sal de *N*-metilmorfolina, una sal de trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de dicitclohexilamina, una sal de *N*-metilpiperidina, una sal de piridina, una sal de 4-pirrolidinopiridina o una sal de picolina; o una sal de aminoácido, tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de alginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico o una sal de ácido aspártico, y preferentemente, una sal de metal alcalino.

La "sal de ácido" farmacéuticamente aceptable del compuesto que tiene la Fórmula (I) de la presente invención es preferentemente una sal de ácido inorgánico, por ejemplo, un halohidrato, tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato o un fosfato; una sal de ácido orgánico, por ejemplo, un alcanosulfonato inferior, tal como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato o un etanosulfonato, un arilsulfonato, tal como bencenosulfonato o un *p*-toluenosulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato, o un maleato; o una sal de aminoácido, tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal del alginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico o una sal de ácido aspártico, y lo más preferentemente, un halohidrato.

El compuesto que tiene la Fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención puede volverse un hidrato absorbiendo agua o uniéndose con agua cuando la sal se deja al aire o se recristaliza, y dicho hidrato se incluye en la presente invención.

El compuesto que tiene la Fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tiene una estructura de acrilamida en su molécula y, por lo tanto, puede estar presente en forma de dos regioisómeros, es decir, isómero (*E*) e isómero (*Z*), debido al doble enlace. En el compuesto de acuerdo con la presente invención, ambos de estos regioisómeros y las mezclas de los mismos se representan por una sola Fórmula (I). Por lo tanto, la presente invención incluye ambos de estos regioisómeros y las mezclas que contienen los regioisómeros en cualquier proporción y, preferentemente, incluyen principalmente el isómero (*Z*). Los isómeros de las mezclas se pueden separar mediante un procedimiento de separación conocido.

El compuesto que tiene la Fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tiene isómeros ópticos cuando tiene un átomo de carbono asimétrico en su molécula. En el compuesto de acuerdo con la presente invención, todos los isómeros ópticos y las mezclas de los mismos están representados por una sola Fórmula (I). Por lo tanto, la presente invención incluye todos estos isómeros ópticos y las mezclas que contienen los isómeros ópticos en cualquier proporción.

También se incluyen en la presente invención los compuestos que tienen la Fórmula (I) de la presente invención que se han marcado con un isótopo (por ejemplo, ³H, ¹⁴C o ³⁵S).

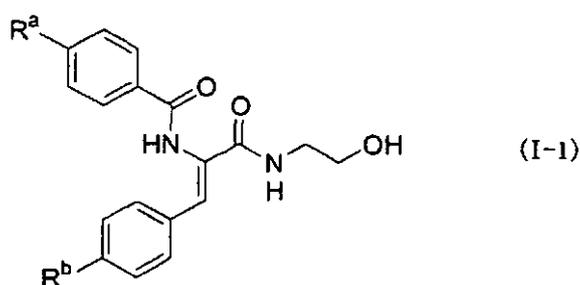
Los ejemplos preferidos del compuesto que tiene la Fórmula (I) de la presente invención son compuestos que tienen la Fórmula (I-1), (I-2) o (I-3) descrita en las siguientes Tablas 1, 2 y 3, pero la presente invención no se limita a estos compuestos.

En las Tablas, los sustituyentes se representan mediante las siguientes abreviaturas. En un sustituyente representado por una pluralidad de abreviaturas, el sustituyente consiste en los sustituyentes indicados por las abreviaturas unidas entre sí. Por ejemplo, 2-cPrEtO representa un grupo 2-ciclopropiletóxilo.

40	di	di
	Me	grupo metilo
	Et	grupo etilo
	Pr	grupo propilo
	cPr	grupo ciclopropilo
45	iPr	grupo isopropilo
	cBu	grupo ciclobutilo
	iBu	grupo isobutilo
	tBu	grupo butilo terciario
	Pn	grupo pentilo
50	cPn	grupo ciclopentilo
	cHx	grupo ciclohexilo
	cHp	grupo cicloheptilo
	Ph	grupo fenilo
	diEtN	grupo dietilamino
55	diMeN	grupo dimetilamino
	Thi	grupo tiofen-2-ilo
	Pirr	grupo pirrol-1-ilo
	Ind	grupo inden-2-ilo

	1-cPen	grupo ciclopenten-1-ilo
	2-cPen	grupo ciclopenten-2-ilo
	α Np	grupo naftalen-1-ilo
	β Np	grupo naftalen-2-ilo
5	Ac	grupo acetilo
	Ada	grupo adamantilo
	Bn	grupo bencilo
	Boc	grupo <i>t</i> -butoxicarbonilo
	Bun	grupo 3-buten-1-ilo
10	Bz	grupo benzoilo
	BDO	grupo 2-benzo[1,3]dioxol-5-ilo
	CF ₃ Pr	grupo 4,4,4-trifluorobutilo
	CF ₃ CF ₂ Pr	grupo 4,4,5,5,5-pentafluoropentanilo
	Chr	grupo 2,2-dimetilcroman-6-ilo
15	DDQZ	grupo 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2 <i>H</i> -quinazolin-3-ilo
	2-DHBD	grupo 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilo
	6-DHBD	grupo 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-6-ilo
	MEDO	grupo metilenodioxilo
	Fur	grupo furan-2-ilo
20	Mor	grupo morfolin-4-ilo
	Phtl	grupo ftaloilo
	Pip	grupo piperidin-4-ilo
	Piz	grupo piperazin-1-ilo
	Pre	grupo 2-propen-1-ilo
25	Pri	grupo 2-propin-1-ilo
	Phthiz	grupo benzotiazol-2-ilo
	2-Pi	grupo piridin-2-ilo
	3-Pi	grupo piridin-3-ilo
	4-Pi	grupo piridin-4-ilo
30	Pird	grupo pirrolidin-1-ilo
	DOPird	grupo 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo
	Pirr	grupo pirrol-1-ilo
	Quin	grupo quinolin-3-ilo
35	THF	grupo tetrahidrofuran-2-ilo
	THP	grupo tetrahidropiran-4-ilo
	Triz	grupo triazol-1-ilo

(Tabla 1) Tabla de compuestos ejemplares 1



40

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-1	iBuO	EtO

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-2	iBuO	iPrO
1-3	iBuO	cPrO
1-4	iBuO	CHF ₂ O
1-5	iBuO	CF ₃ O
1-6	iBuO	CH ₂ FCH ₂ O
1-7	iBuO	CHF ₂ CH ₂ O
1-8	iBuO	CF ₃ CH ₂ O
1-9	iBuO	CHF ₂ CF ₂ O
1-10	iBuO	Et
1-11	iBuO	iPr
1-12	iBuO	cPr
1-13	iBuO	CF ₃
1-14	iBuO	1-cPen
1-15	iBuO	MeS
1-16	iBuO	EtS
1-17	iBuO	CF ₃ S
1-18	iBuO	Pirr
1-19	iBuO	Ph
1-20	iBuO	H
1-21	iBuO	F
1-22	iBuO	NO ₂
1-23	iBuO	CN
1-24	iBuO	iBu
1-25	iBuO	Ac
1-26	iBuO	cHx
1-27	iBuO	tBu
1-28	iBuO	4-FPh
1-29	iBuO	4-Pi
1-30	iBuO	3-Pi
1-31	iBuO	2-Pi
1-32	iBuO	Triz
1-33	iBuO	AcNH
1-34	iBuO	diMeN
1-35	iBuO	diEtN

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-36	iBuO	Mor
1-37	iBuO	2,5-diMePirr
1-38	iBuO	MeSO ₂
1-39	iBuO	HO
1-40	iBuO	MeO
1-41	iBuO	PhO
1-42	iBuO	cBuO
1-43	iBuO	cPnO
1-44	iBuO	cHxO
1-45	iBuO	cHpO
1-46	iBuO	cHxMeO
1-47	iBuO	PrO
1-48	iBuO	tBuO
1-49	iBuO	iBuO
1-50	iBuO	cPrMeO
1-51	iBuO	1-cPrEtO
1-52	iBuO	di(CH ₂ F)CHO
1-53	iBuO	1-CF ₃ EtO
1-54	iBuO	2-CF ₃ EtO
1-55	iBuO	BnO
1-56	iBuO	Cl
1-57	iBuO	Br
1-58	2-cPrEtO	EtO
1-59	2-cPrEtO	iPrO
1-60	2-cPrEtO	cPrO
1-61	2-cPrEtO	CHF ₂ O
1-62	2-cPrEtO	CF ₃ O
1-63	2-cPrEtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-64	2-cPrEtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-65	2-cPrEtO	CF ₃ CH ₂ O
1-66	2-cPrEtO	Et
1-67	2-cPrEtO	iPr
1-68	2-cPrEtO	cPr
1-69	2-cPrEtO	CF ₃

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-70	2-cPrEtO	1-cPen
1-71	2-cPrEtO	MeS
1-72	2-cPrEtO	Pirr
1-73	2-cPrEtO	Ph
1-74	2-cPrEtO	H
1-75	2-cPrEtO	F
1-76	2-cPrEtO	NO ₂
1-77	2-cPrEtO	CN
1-78	2-cPrEtO	iBu
1-79	2-cPrEtO	Ac
1-80	2-cPrEtO	cHx
1-81	2-cPrEtO	tBu
1-82	2-cPrEtO	4-FPh
1-83	2-cPrEtO	4-Pi
1-84	2-cPrEtO	3-Pi
1-85	2-cPrEtO	2-Pi
1-86	2-cPrEtO	Triz
1-87	2-cPrEtO	AcNH
1-88	2-cPrEtO	diMeN
1-89	2-cPrEtO	diEtN
1-90	2-cPrEtO	Mor
1-91	2-cPrEtO	2,5-diMePirr
1-92	2-cPrEtO	MeSO ₂
1-93	2-cPrEtO	HO
1-94	2-cPrEtO	MeO
1-95	2-cPrEtO	PhO
1-96	2-cPrEtO	cBuO
1-97	2-cPrEtO	cPnO
1-98	2-cPrEtO	cHxO
1-99	2-cPrEtO	cHpO
1-100	2-cPrEtO	cHxMeO
1-101	2-cPrEtO	PrO
1-102	2-cPrEtO	tBuO
1-103	2-cPrEtO	iBuO

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-104	2-cPrEtO	cPrMeO
1-105	2-cPrEtO	1-cPrEtO
1-106	2-cPrEtO	di(CH ₂ F)CHO
1-107	2-cPrEtO	1-CF ₃ EtO
1-108	2-cPrEtO	BnO
1-109	2-cPrEtO	Cl
1-110	2-cPrEtO	Br
1-111	2-PhEtO	EtO
1-112	2-PhEtO	iPrO
1-113	2-PhEtO	cPrO
1-114	2-PhEtO	CHF ₂ O
1-115	2-PhEtO	CF ₃ O
1-116	2-PhEtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-117	2-PhEtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-118	2-PhEtO	CF ₃ CH ₂ O
1-119	2-PhEtO	Et
1-120	2-PhEtO	iPr
1-121	2-PhEtO	cPr
1-122	2-PhEtO	CF ₃
1-123	2-PhEtO	1-cPen
1-124	2-PhEtO	MeS
1-125	2-PhEtO	Pirr
1-126	2-PhEtO	Ph
1-127	2-PhEtO	Cl
1-128	2-(4-MeOPh)EtO	EtO
1-129	2-(4-MeOPh)EtO	iPrO
1-130	2-(4-MeOPh)EtO	cPrO
1-131	2-(4-MeOPh)EtO	CHF ₂ O
1-132	2-(4-MeOPh)EtO	CF ₃ O
1-133	2-(4-MeOPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-134	2-(4-MeOPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-135	2-(4-MeOPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-136	2-(4-MeOPh)EtO	Et
1-137	2-(4-MeOPh)EtO	iPr

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-138	2-(4-MeOPh)EtO	cPr
1-139	2-(4-MeOPh)EtO	CF ₃
1-140	2-(4-MeOPh)EtO	1-cPen
1-141	2-(4-MeOPh)EtO	MeS
1-142	2-(4-MeOPh)EtO	Pirr
1-143	2-(4-MeOPh)EtO	Ph
1-144	2-(4-MeOPh)EtO	Cl
1-145	2-(3-MeOPh)EtO	EtO
1-146	2-(3-MeOPh)EtO	iPrO
1-147	2-(3-MeOPh)EtO	cPrO
1-148	2-(3-MeOPh)EtO	CHF ₂ O
1-149	2-(3-MeOPh)EtO	CF ₃ O
1-150	2-(3-MeOPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-151	2-(3-MeOPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-152	2-(3-MeOPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-153	2-(3-MeOPh)EtO	Et
1-154	2-(3-MeOPh)EtO	iPr
1-155	2-(3-MeOPh)EtO	cPr
1-156	2-(3-MeOPh)EtO	CF ₃
1-157	2-(3-MeOPh)EtO	1-cPen
1-158	2-(3-MeOPh)EtO	MeS
1-159	2-(3-MeOPh)EtO	Pirr
1-160	2-(3-MeOPh)EtO	Ph
1-161	2-(3-MeOPh)EtO	Cl
1-162	2-(4-diMeNPh)EtO	EtO
1-163	2-(4-diMeNPh)EtO	iPrO
1-164	2-(4-diMeNPh)EtO	cPrO
1-165	2-(4-diMeNPh)EtO	CHF ₂ O
1-166	2-(4-diMeNPh)EtO	CF ₃ O
1-167	2-(4-diMeNPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-168	2-(4-diMeNPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-169	2-(4-diMeNPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-170	2-(4-diMeNPh)EtO	Et
1-171	2-(4-diMeNPh)EtO	iPr

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-172	2-(4-diMeNPh)EtO	cPr
1-173	2-(4-diMeNPh)EtO	CF ₃
1-174	2-(4-diMeNPh)EtO	1-cPen
1-175	2-(4-diMeNPh)EtO	MeS
1-176	2-(4-diMeNPh)EtO	Pirr
1-177	2-(4-diMeNPh)EtO	Ph
1-178	2-(4-diMeNPh)EtO	Cl
1-179	2-(3-diMeNPh)EtO	EtO
1-180	2-(3-diMeNPh)EtO	iPrO
1-181	2-(3-diMeNPh)EtO	cPrO
1-182	2-(3-diMeNPh)EtO	CHF ₂ O
1-183	2-(3-diMeNPh)EtO	CF ₃ O
1-184	2-(3-diMeNPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-185	2-(3-diMeNPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-186	2-(3-diMeNPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-187	2-(3-diMeNPh)EtO	Et
1-188	2-(3-diMeNPh)EtO	iPr
1-189	2-(3-diMeNPh)EtO	cPr
1-190	2-(3-diMeNPh)EtO	CF ₃
1-191	2-(3-diMeNPh)EtO	1-cPen
1-192	2-(3-diMeNPh)EtO	MeS
1-193	2-(3-diMeNPh)EtO	Pirr
1-194	2-(3-diMeNPh)EtO	Ph
1-195	2-(3-diMeNPh)EtO	Cl
1-196	2-(4-CIPh)EtO	EtO
1-197	2-(4-CIPh)EtO	iPrO
1-198	2-(4-CIPh)EtO	cPrO
1-199	2-(4-CIPh)EtO	CHF ₂ O
1-200	2-(4-CIPh)EtO	CF ₃ O
1-201	2-(4-CIPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-202	2-(4-CIPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-203	2-(4-CIPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-204	2-(4-CIPh)EtO	Et
1-205	2-(4-CIPh)EtO	iPr

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-206	2-(4-ClPh)EtO	cPr
1-207	2-(4-ClPh)EtO	CF ₃
1-208	2-(4-ClPh)EtO	1-cPen
1-209	2-(4-ClPh)EtO	MeS
1-210	2-(4-ClPh)EtO	Pirr
1-211	2-(4-ClPh)EtO	Ph
1-212	2-(4-ClPh)EtO	Cl
1-213	2-(4-FPh)EtO	EtO
1-214	2-(4-FPh)EtO	iPrO
1-215	2-(4-FPh)EtO	cPrO
1-216	2-(4-FPh)EtO	CHF ₂ O
1-217	2-(4-FPh)EtO	CF ₃ O
1-218	2-(4-FPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-219	2-(4-FPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-220	2-(4-FPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-221	2-(4-FPh)EtO	Et
1-222	2-(4-FPh)EtO	iPr
1-223	2-(4-FPh)EtO	cPr
1-224	2-(4-FPh)EtO	CF ₃
1-225	2-(4-FPh)EtO	1-cPen
1-226	2-(4-FPh)EtO	MeS
1-227	2-(4-FPh)EtO	Pirr
1-228	2-(4-FPh)EtO	Ph
1-229	2-(4-FPh)EtO	Cl
1-230	2-(4-cPrPh)EtO	EtO
1-231	2-(4-cPrPh)EtO	iPrO
1-232	2-(4-cPrPh)EtO	cPrO
1-233	2-(4-cPrPh)EtO	CHF ₂ O
1-234	2-(4-cPrPh)EtO	CF ₃ O
1-235	2-(4-cPrPh)EtO	CH ₂ FCH ₂ O
1-236	2-(4-cPrPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-237	2-(4-cPrPh)EtO	CF ₃ CH ₂ O
1-238	2-(4-cPrPh)EtO	Et
1-239	2-(4-cPrPh)EtO	iPr

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-240	2-(4-cPrPh)EtO	cPr
1-241	2-(4-cPrPh)EtO	CF ₃
1-242	2-(4-cPrPh)EtO	1-cPen
1-243	2-(4-cPrPh)EtO	MeS
1-244	2-(4-cPrPh)EtO	Pirr
1-245	2-(4-cPrPh)EtO	Ph
1-246	2-(4-cPrPh)EtO	Cl
1-247	cBuMeO	EtO
1-248	cBuMeO	iPrO
1-249	cBuMeO	cPrO
1-250	cBuMeO	CHF ₂ O
1-251	cBuMeO	CF ₃ O
1-252	cBuMeO	CH ₂ FCH ₂ O
1-253	cBuMeO	CHF ₂ CH ₂ O
1-254	cBuMeO	CF ₃ CH ₂ O
1-255	cBuMeO	Et
1-256	cBuMeO	iPr
1-257	cBuMeO	cPr
1-258	cBuMeO	CF ₃
1-259	cBuMeO	MeS
1-260	3-cPrPrO	EtO
1-261	3-cPrPrO	iPrO
1-262	3-cPrPrO	cPrO
1-263	3-cPrPrO	CHF ₂ O
1-264	3-cPrPrO	CF ₃ O
1-265	3-cPrPrO	CH ₂ FCH ₂ O
1-266	3-cPrPrO	CHF ₂ CH ₂ O
1-267	3-cPrPrO	CF ₃ CH ₂ O
1-268	3-cPrPrO	Et
1-269	3-cPrPrO	iPr
1-270	3-cPrPrO	cPr
1-271	3-cPrPrO	CF ₃
1-272	3-cPrPrO	MeS
1-273	3-cPrPrO	Cl

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-274	2-CF ₃ EtO	iPrO
1-275	2-CF ₃ EtO	cPrO
1-276	2-CF ₃ EtO	CHF ₂ O
1-277	2-CF ₃ EtO	CF ₃ O
1-278	2-CF ₃ EtO	iPr
1-279	2-CF ₃ EtO	cPr
1-280	2-CF ₃ EtO	CF ₃
1-281	2-CF ₃ EtO	MeS
1-282	2-CF ₃ EtO	Cl
1-283	2-ThiEtO	iPrO
1-284	2-ThiEtO	cPrO
1-285	2-ThiEtO	CHF ₂ O
1-286	2-ThiEtO	CF ₃ O
1-287	2-ThiEtO	iPr
1-288	2-ThiEtO	cPr
1-289	2-ThiEtO	CF ₃
1-290	2-ThiEtO	MeS
1-291	2-ThiEtO	Cl
1-292	2-PirrEtO	iPrO
1-293	2-PirrEtO	cPrO
1-294	2-PirrEtO	CHF ₂ O
1-295	2-PirrEtO	CF ₃ O
1-296	2-PirrEtO	iPr
1-297	2-PirrEtO	cPr
1-298	2-PirrEtO	CF ₃
1-299	2-PirrEtO	MeS
1-300	2-PirrEtO	Cl
1-301	3-PhPrO	iPrO
1-302	3-PhPrO	iPr
1-303	3-PhPrO	cPrO
1-304	3-PhPrO	cPr
1-305	3-PhPrO	CF ₃ O
1-306	3-PhPrO	CF ₃
1-307	4-PhBuO	iPrO

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-308	4-PhBuO	iPr
1-309	4-PhBuO	cPrO
1-310	4-PhBuO	cPr
1-311	4-PhBuO	CF ₃ O
1-312	4-PhBuO	CF ₃
1-313	2-PhOEtO	iPrO
1-314	2-PhOEtO	iPr
1-315	2-PhOEtO	cPrO
1-316	2-PhOEtO	cPr
1-317	2-PhOEtO	CF ₃ O
1-318	2-PhOEtO	CF ₃
1-319	2-PhOEtO	CHF ₂ O
1-320	2-PhOEtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-321	2-PhOEtO	MeS
1-322	2-PhOEtO	Cl
1-323	3-cPrPrO	iPrO
1-324	3-cPrPrO	iPr
1-325	3-cPrPrO	cPrO
1-326	3-cPrPrO	cPr
1-327	3-cPrPrO	CF ₃ O
1-328	3-cPrPrO	CF ₃
1-329	3-cPrPrO	CHF ₂ O
1-330	3-cPrPrO	CHF ₂ CH ₂ O
1-331	BDOEtO	iPrO
1-332	BDOEtO	iPr
1-333	BDOEtO	cPrO
1-334	BDOEtO	cPr
1-335	4-EtPhO	iPrO
1-336	4-EtPhO	iPr
1-337	4-EtPhO	cPrO
1-338	4-EtPhO	cPr
1-339	4-EtPhO	CF ₃ O
1-340	4-EtPhO	CF ₃
1-341	IndMeO	iPrO

ES 2 402 936 T3

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-342	IndMeO	cPrO
1-343	IndMeO	CF ₃ O
1-344	2-(2-cPen)EtO	iPrO
1-345	2-(2-cPen)EtO	cPrO
1-346	2-(2-cPen)EtO	CF ₃ O
1-347	2-PhPrO	iPrO
1-348	2-PhPrO	cPrO
1-349	2-PhPrO	CF ₃ O
1-350	4-cPrBuO	iPrO
1-351	4-cPrBuO	cPrO
1-352	4-cPrBuO	CF ₃ O
1-353	2-(βNp)EtO	iPrO
1-354	2-(βNp)EtO	cPrO
1-355	2-(βNp)EtO	CF ₃ O
1-356	2-(3-CF ₃ Ph)EtO	iPrO
1-357	2-(3-CF ₃ Ph)EtO	cPrO
1-358	2-(3-CF ₃ Ph)EtO	CF ₃ O
1-359	2-(2-FPh)EtO	iPrO
1-360	2-(2-FPh)EtO	cPrO
1-361	2-(2-FPh)EtO	CF ₃ O
1-362	2-(4-CNPh)EtO	iPrO
1-363	2-(4-CNPh)EtO	cPrO
1-364	2-(4-CNPh)EtO	CF ₃ O
1-365	2-(4-CF ₃ Ph)EtO	iPrO
1-366	2-(4-CF ₃ Ph)EtO	cPrO
1-367	2-(4-CF ₃ Ph)EtO	CF ₃ O
1-368	2-(4-MePh)EtO	iPrO
1-369	2-(4-MePh)EtO	cPrO
1-370	2-(4-MePh)EtO	CF ₃ O
1-371	2-(4-iPrOPh)EtO	iPrO
1-372	2-(4-iPrOPh)EtO	cPr
1-373	2-(4-iPrOPh)EtO	CF ₃ O
1-374	H	iPrO
1-375	H	cPrO

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-376	H	CF ₃ O
1-377	NO ₂	iPrO
1-378	NO ₂	cPrO
1-379	NO ₂	CF ₃ O
1-380	CN	iPrO
1-381	CN	cPrO
1-382	CN	CF ₃ O
1-383	diMeN	iPrO
1-384	diMeN	cPrO
1-385	diMeN	CF ₃ O
1-386	F	iPrO
1-387	F	cPrO
1-388	F	CF ₃ O
1-389	CF ₃	iPrO
1-390	CF ₃	cPrO
1-391	CF ₃	CF ₃ O
1-392	Bn	iPrO
1-393	Bn	cPrO
1-394	Bn	CF ₃ O
1-395	Ph	iPrO
1-396	Ph	cPrO
1-397	Ph	CF ₃ O
1-398	iBu	iPrO
1-399	iBu	cPrO
1-400	iBu	CF ₃ O
1-401	Bu	iPrO
1-402	Bu	cPrO
1-403	Bu	CF ₃ O
1-404	1-cPen	iPrO
1-405	1-cPen	cPrO
1-406	1-cPen	CF ₃ O
1-407	cHx	iPrO
1-408	cHx	cPrO
1-409	cHx	CF ₃ O

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-410	Bz	iPrO
1-411	Bz	cPrO
1-412	Bz	CF ₃ O
1-413	iPrO	iPrO
1-414	iPrO	cPrO
1-415	iPrO	CF ₃ O
1-416	tBuO	iPrO
1-417	tBuO	cPrO
1-418	tBuO	CF ₃ O
1-419	1-cPrEtO	iPrO
1-420	1-cPrEtO	cPrO
1-421	1-cPrEtO	CF ₃ O
1-422	1-cPnEtO	iPrO
1-423	1-cPnEtO	cPrO
1-424	1-cPnEtO	CF ₃ O
1-425	1-PhEtO	iPrO
1-426	1-PhEtO	cPrO
1-427	1-PhEtO	CF ₃ O
1-428	THPO	iPrO
1-429	THPO	cPrO
1-430	THPO	CF ₃ O
1-431	cHxO	iPrO
1-432	cHxO	cPrO
1-433	cHxO	CF ₃ O
1-434	cHxO	cPr
1-435	cPnO	iPrO
1-436	cPnO	cPrO
1-437	cPnO	CF ₃ O
1-438	cPrMeO	iPrO
1-439	cPrMeO	cPrO
1-440	cPrMeO	CF ₃ O
1-441	(1-Me-cPr)MeO	iPrO
1-442	(1-Me-cPr)MeO	cPrO
1-443	(1-Me-cPr)MeO	CF ₃ O

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-444	(1-Ph-cPr)MeO	iPrO
1-445	(1-Ph-cPr)MeO	cPrO
1-446	(1-Ph-cPr)MeO	CF ₃ O
1-447	cBuMeO	iPrO
1-448	cBuMeO	cPrO
1-449	cBuMeO	CF ₃ O
1-450	cPnMeO	iPrO
1-451	cPnMeO	cPrO
1-452	cPnMeO	CF ₃ O
1-453	cPnMeO	cPr
1-454	cHxMeO	iPrO
1-455	cHxMeO	cPrO
1-456	cHxMeO	CF ₃ O
1-457	(1-Me-cHx)MeO	iPrO
1-458	(1-Me-cHx)MeO	cPrO
1-459	(1-Me-cHx)MeO	CF ₃ O
1-460	AdaMeO	iPrO
1-461	AdaMeO	cPrO
1-462	AdaMeO	CF ₃ O
1-463	cHpMeO	iPrO
1-464	cHpMeO	cPrO
1-465	cHpMeO	CF ₃ O
1-466	2-cPnEtO	iPrO
1-467	2-cPnEtO	cPrO
1-468	2-cPnEtO	CHF ₂ O
1-469	2-cPnEtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-470	2-cPnEtO	CF ₃
1-471	2-cPnEtO	cPr
1-472	2-cPnEtO	MeS
1-473	2-(1-cPen)EtO	iPrO
1-474	2-(1-cPen)EtO	cPrO
1-475	2-(1-cPen)EtO	CF ₃ O
1-476	2-(1-cPen)EtO	cPr
1-477	2-cHxEtO	iPrO

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-478	2-cHxEtO	cPrO
1-479	2-cHxEtO	CF ₃ O
1-480	3-cHxPrO	iPrO
1-481	3-cHxPrO	cPrO
1-482	3-cHxPrO	CF ₃ O
1-483	CHF ₂ O	iPrO
1-484	CHF ₂ O	cPrO
1-485	CHF ₂ O	CF ₃ O
1-486	CF ₃ O	iPrO
1-487	CF ₃ O	cPrO
1-488	CF ₃ O	CF ₃ O
1-489	CF ₃ CH ₂ O	iPrO
1-490	CF ₃ CH ₂ O	cPrO
1-491	CF ₃ CH ₂ O	CF ₃ O
1-492	CH ₂ FCH ₂ O	iPrO
1-493	CH ₂ FCH ₂ O	cPrO
1-494	CH ₂ FCH ₂ O	CF ₃ O
1-495	CHF ₂ CF ₂ O	iPrO
1-496	CHF ₂ CF ₂ O	cPrO
1-497	CHF ₂ CF ₂ O	CF ₃ O
1-498	3-FPrO	iPrO
1-499	3-FPrO	cPrO
1-500	3-FPrO	CF ₃ O
1-501	CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O	iPrO
1-502	CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O	cPrO
1-503	CHF ₂ CF ₂ CH ₂ O	CF ₃ O
1-504	3-CF ₃ PrO	iPrO
1-505	3-CF ₃ PrO	cPrO
1-506	3-CF ₃ PrO	CF ₃ O
1-507	3-CF ₃ CF ₂ PrO	iPrO
1-508	3-CF ₃ CF ₂ PrO	cPrO
1-509	3-CF ₃ CF ₂ PrO	CF ₃ O
1-510	MeO	iPrO
1-511	MeO	cPrO

(Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-512	MeO	CF ₃ O
1-513	PhO	iPrO
1-514	PhO	cPrO
1-515	PhO	CHF ₂ O
1-516	PhO	CF ₃ O
1-517	4-CF ₃ PhO	iPrO
1-518	4-CF ₃ PhO	cPrO
1-519	4-CF ₃ PhO	CF ₃ O
1-520	BnO	iPrO
1-521	BnO	cPrO
1-522	BnO	CF ₃ O
1-523	3-PhPreO	iPrO
1-524	3-PhPreO	cPrO
1-525	3-PhPreO	CF ₃ O
1-526	3-PhPriO	iPrO
1-527	3-PhPriO	cPrO
1-528	3-PhPriO	CF ₃ O
1-529	5-PhPnO	iPrO
1-530	5-PhPnO	cPrO
1-531	5-PhPnO	CF ₃ O
1-532	βNpMeO	iPrO
1-533	βNpMeO	cPrO
1-534	βNpMeO	CF ₃ O
1-535	αNpMeO	iPrO
1-536	αNpMeO	cPrO
1-537	αNpMeO	CF ₃ O
1-538	PhthizMeO	iPrO
1-539	PhthizMeO	cPrO
1-540	PhthizMeO	CF ₃ O
1-541	2-(αNp)EtO	iPrO
1-542	2-(αNp)EtO	cPrO
1-543	2-(αNp)EtO	CF ₃ O
1-544	2-(3,4-diMeOPh)EtO	iPrO
1-545	2-(3,4-diMeOPh)EtO	cPrO

ES 2 402 936 T3

Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-546	2-(3,4-diMeOPh)EtO	CF ₃ O
1-547	2-(2-CF ₃ Ph)EtO	iPrO
1-548	2-(2-CF ₃ Ph)EtO	cPrO
1-549	2-(2-CF ₃ Ph)EtO	CF ₃ O
1-550	2-(2-Cl-4-FPh)EtO	iPrO
1-551	2-(2-Cl-4-FPh)EtO	cPrO
1-552	2-(2-Cl-4-FPh)EtO	CF ₃ O
1-553	2-(4-iPrOPh)EtO	iPrO
1-554	2-(4-iPrOPh)EtO	cPrO
1-555	2-(4-iPrOPh)EtO	CF ₃ O
1-556	2-(4-tBuPh)EtO	iPrO
1-557	2-(4-tBuPh)EtO	cPrO
1-558	2-(4-tBuPh)EtO	CF ₃ O
1-559	3-(4-CF ₃ Ph)PrO	iPrO
1-560	3-(4-CF ₃ Ph)PrO	cPrO
1-561	3-(4-CF ₃ Ph)PrO	CF ₃ O
1-562	3-(3,4-diMeOPh)PrO	iPrO
1-563	3-(3,4-diMeOPh)PrO	cPrO
1-564	3-(3,4-diMeOPh)PrO	CF ₃ O
1-565	3-(3-Pi)PrO	iPrO
1-566	3-(3-Pi)PrO	cPrO
1-567	3-(3-Pi)PrO	CF ₃ O
1-568	3-(4-Pi)PrO	iPrO
1-569	3-(4-Pi)PrO	cPrO
1-570	3-(4-Pi)PrO	CF ₃ O
1-571	2-PirrEtO	iPrO
1-572	2-PirrEtO	cPrO
1-573	2-PirrEtO	CF ₃ O
1-574	3-PirrPrO	iPrO
1-575	3-PirrPrO	cPrO
1-576	3-PirrPrO	CF ₃ O
1-577	2-DOPirdEtO	iPrO
1-578	2-DOPirdEtO	cPrO
1-579	2-DOPirdEtO	CF ₃ O

Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-580	2-PirdEtO	iPrO
1-581	2-PirdEtO	cPrO
1-582	2-PirdEtO	CF ₃ O
1-583	2-(<i>N</i> -Ac- <i>N</i> -PhN)EtO	iPrO
1-584	2-(<i>N</i> -Ac- <i>N</i> -PhN)EtO	cPrO
1-585	2-(<i>N</i> -Ac- <i>N</i> -PhN)EtO	CF ₃ O
1-586	2- <i>i</i> BuOEtO	iPrO
1-587	2- <i>i</i> BuOEtO	cPrO
1-588	2- <i>i</i> BuOEtO	CF ₃ O
1-589	2- <i>c</i> PrMeOEtO	iPrO
1-590	2- <i>c</i> PrMeOEtO	cPrO
1-591	2- <i>c</i> PrMeOEtO	CF ₃ O
1-592	2- <i>c</i> PrMeOEtO	cPr
1-593	2- <i>i</i> PrOEtO	iPrO
1-594	2- <i>i</i> PrOEtO	cPrO
1-595	2- <i>i</i> PrOEtO	CF ₃ O
1-596	2- <i>c</i> PnOEtO	iPrO
1-597	2- <i>c</i> PnOEtO	cPrO
1-598	2- <i>c</i> PnOEtO	CF ₃ O
1-599	2- <i>c</i> PnOEtO	cPr
1-600	2-(4-FPhO)EtO	iPrO
1-601	2-(4-FPhO)EtO	cPrO
1-602	2-(4-FPhO)EtO	CF ₃ O
1-603	2-BnOEtO	iPrO
1-604	2-BnOEtO	cPrO
1-605	2-BnOEtO	CF ₃ O
1-606	2-DHBDMeO	iPrO
1-607	2-DHBDMeO	cPrO
1-608	2-DHBDMeO	CF ₃ O
1-609	4,4-diMeBunO	iPrO
1-610	4,4-diMeBunO	cPrO
1-611	4,4-diMeBunO	CF ₃ O
1-612	<i>i</i> BuS	iPrO
1-613	<i>i</i> BuS	cPrO

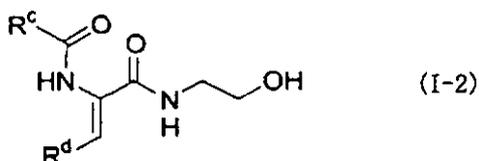
Continuación)

Nº de compuesto	R ^a	R ^b
1-614	iBuS	CF ₃ O
1-615	2-(4-iBuOPh)EtO	iPrO
1-616	2-(4-iBuOPh)EtO	cPrO
1-617	2-(4-iBuOPh)EtO	CF ₃ O
1-618	2-(4-iBuOPh)EtO	cPr
1-619	2-(3,4-diMeOPh)EtO	iPrO
1-620	2-(3,4-diMeOPh)EtO	cPrO
1-621	2-(3,4-diMeOPh)EtO	CHF ₂ O
1-622	2-(3,4-diMeOPh)EtO	CF ₃ O
1-623	2-(3,4-diMeOPh)EtO	CHF ₂ CH ₂ O
1-624	2-(3,4-diMeOPh)EtO	cPr
1-625	2-(3,4-diMeOPh)EtO	MeS
1-626	2-(3,4-diMeOPh)EtO	CF ₃
1-627	2-(3,4-diMeOPh)EtO	Cl
1-628	2-(4-PirdPh)EtO	iPrO
1-629	2-(4-PirdPh)EtO	cPrO
1-630	2-(4-PirdPh)EtO	CF ₃ O
1-631	2-(4-PirdPh)EtO	cPr
1-632	2-(4-PirdPh)EtO	Cl

- En la Tabla 1 anterior, los ejemplos preferidos del compuesto que tiene la Fórmula (I-1) de acuerdo con la presente invención son aquellos representados por los compuestos ejemplares N° 1-58 a 1-110, 1-128 a 1-144, 1-162 a 1-178, 1-196 a 1-212, 1-274 a 1-282, 1-438 a 1-443, 1-504 a 1-506 y 1-517 a 1-519; y los ejemplos más preferidos son el
- 5 Compuesto ejemplar N° 1-58: (Ejemplo 15) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-(4-etoxifenil)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-60: (Ejemplo 16) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)benzamida,
- 10 Compuesto ejemplar N° 1-61: (Ejemplo 10) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-62: (Ejemplo 11) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,
- 15 Compuesto ejemplar N° 1-64: (Ejemplo 12) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-68: (Ejemplo 9) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-69: (Ejemplo 19) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)benzamida,
- 20 Compuesto ejemplar N° 1-72: (Ejemplo 18) 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]vinil)benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-109: (Ejemplo 14) N-((Z)-2-(4-clorofenil)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)-4-(2-ciclopropiletoxi)benzamida,
- 25 Compuesto ejemplar N° 1-129: (Ejemplo 7) N-((Z)-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)-2-(4-isopropoxifenil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-130: (Ejemplo 6) N-((Z)-2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-(((2-hidroxietyl)amino)carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
- Compuesto ejemplar N° 1-132: (Ejemplo 3)

	<i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-138:	(Ejemplo	5)	
	<i>N</i> -{(Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-141:	(Ejemplo	8)	
5	<i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(metiltio)fenil]vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-144: (Ejemplo 1) <i>N</i> -{(Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-163: (Ejemplo 27) 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}- <i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida,			
10	Compuesto ejemplar N° 1-166:	(Ejemplo	23)	
	4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}- <i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-172:	(Ejemplo	25)	
	<i>N</i> -{(Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil}-4-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-196:	(Ejemplo	83)	
15	4-[2-(4-clorofenil)etoxi]- <i>N</i> -{(Z)-2-(4-etoxifenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-198:	(Ejemplo	81)	
	4-[2-(4-clorofenil)etoxi]- <i>N</i> -{(Z)-2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-199:	(Ejemplo	78)	
20	4-[2-(4-clorofenil)etoxi]- <i>N</i> -{(Z)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-200:	(Ejemplo	79)	
	4-[2-(4-clorofenil)etoxi]- <i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-206:	(Ejemplo	80)	
	4-[2-(4-clorofenil)etoxi]- <i>N</i> -{(Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-212:	(Ejemplo	82)	
25	4-[2-(4-clorofenil)etoxi]- <i>N</i> -{(Z)-2-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil]benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-277: (Ejemplo 108) <i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,			
	Compuesto ejemplar N° 1-440: (Ejemplo 104) 4-(ciclopropilmetoxi)- <i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida,			
30	Compuesto ejemplar N° 1-506:	(Ejemplo	107)	
	<i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida y			
	Compuesto ejemplar N° 1-519:	(Ejemplo	112)	
	<i>N</i> -{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida.			

(Tabla 2) Tabla 2 de compuestos ejemplares



35

N° de compuesto	R ^c	R ^d
2-1	βNp	4-iPrOPh
2-2	3-MeO-4-cPnOPh	4-iPrOPh
2-3	3,4-MEDOPh	4-iPrOPh
2-4	2-i-BuOPh	4-iPrOPh
2-5	3-i-BuOPh	4-iPrOPh
2-6	4-i-BuOPh	βNp
2-7	4-i-BuOPh	6-MeO(βNp)
2-8	4-i-BuOPh	Chr
2-9	4-i-BuOPh	6-DHBD
2-10	4-i-BuOPh	2-iPrOPh
2-11	4-i-BuOPh	3-iPrOPh

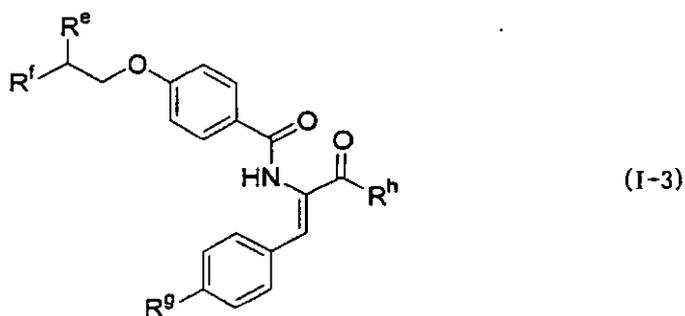
(continuación)

Nº de compuesto	R ^c	R ^d
2-12	4-i-BuOPh	3,5-diBnOPh
2-13	4-i-BuOPh	3,5-diMeOPh
2-14	4-i-BuOPh	3,4,5-triMeOPh
2-15	4-i-BuOPh	6-MeO(3-Pi)
2-16	4-i-BuOPh	6-CF ₃ (3-Pi)
2-17	4-i-BuOPh	Quin
2-18	4-i-BuOPh	1-iBuPip
2-19	4-i-BuO(3-Pi)	4-iPrOPh
2-20	4-i-BuO(3-F)Ph	4-iPrOPh
2-21	4-i-BuO(2-F)Ph	4-iPrOPh

En la Tabla 2 anterior, los ejemplos preferidos del compuesto que tiene la Fórmula (I-2) de acuerdo con la presente invención son:

- 5 Compuesto ejemplar Nº 2-6: *N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(2-naftil)vinil]-4-isobutoxibenzamida,
 Compuesto ejemplar Nº 2-16: *N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]vinil]-4-isobutoxibenzamida,
 Compuesto ejemplar Nº 2-19: *N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-6-isobutoxinicotinamida y
- 10 Compuesto ejemplar Nº 2-21: 2-fluoro-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-isobutoxibenzamida.

(Tabla 3) Tabla 3 de compuestos ejemplares



Nº de compuesto	R ^e	R ^f	R ^g	R ^h
3-1	Me	Me	iPrO	2-HOPrNH
3-2	Me	Me	iPrO	2-HOBuNH
3-3	Me	Me	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-4	Me	Me	iPrO	2-HO-2-MePrNH
3-5	Me	Me	iPrO	2,3-diHOPrNH
3-6	Me	Me	iPrO	1-HO-2-MeEtNH

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^f	R ^g	R ^h
3-7	Me	Me	iPrO	2-HO-1,1-diMeEtNH
3-8	Me	Me	iPrO	2-HOEt(Me)N
3-9	Me	Me	iPrO	2-AcOEtNH
3-10	Me	Me	iPrO	3-HOPrNH
3-11	Me	Me	iPrO	4-HOBuNH
3-12	Me	Me	iPrO	2-MeOEtNH
3-13	Me	Me	iPrO	THFMeNH
3-14	Me	Me	iPrO	MeOCOMeNH
3-15	Me	Me	iPrO	HOOCMeNH
3-16	Me	Me	iPrO	PhNHCOOEtNH
3-17	Me	Me	iPrO	2-HOPhNH
3-18	Me	Me	iPrO	3-HOPhNH
3-19	Me	Me	iPrO	PhNH
3-20	Me	Me	iPrO	FurMeNH
3-21	Me	Me	iPrO	2-PiMeNH
3-22	Me	Me	iPrO	4-HOPhNH
3-23	Me	Me	iPrO	ThiMeNH
3-24	Me	Me	iPrO	2-PhEtNH
3-25	Me	Me	iPrO	2-(2-Pi)EtNH
3-26	Me	Me	iPrO	H ₂ NCOMeNH
3-27	Me	Me	iPrO	2-HO-cPnNH
3-28	Me	Me	iPrO	CNMeNH
3-29	Me	Me	iPrO	PrNH
3-30	Me	Me		2-FEtNH
3-31	Me	Me	iPrO	H ₂ N
3-32	Me	Me	iPrO	H ₂ NEtNH
3-33	Me	Me	iPrO	AcNHEtNH
3-34	Me	Me	iPrO	H ₂ NCONHEtNH
3-35	Me	Me	iPrO	BocNHEtNH
3-36	Me	Me	iPrO	PhIiNEtNH
3-37	Me	Me	iPrO	2-DDQZEtNH
3-38	Me	Me	iPrO	Pird
3-39	Me	Me	iPrO	Mor

ES 2 402 936 T3

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^t	R ^g	R ⁿ
3-40	Me	Me	iPrO	4-BocPiz
3-41	Me	Me	iPrO	HO
3-42	Me	Me	iPrO	EtO
3-43	Me	Me	iPrO	2-HOEtO
3-44	Me	Me	iPrO	EtONH
3-45	Me	Me	iPrO	2-HOEtONH
3-46	Me	Me	iPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-47	Me	Me	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-48	Me	Me	cPrO	2-HOPrNH
3-49	Me	Me	cPrO	2-HOBuNH
3-50	Me	Me	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-51	Me	Me	cPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-52	Me	Me	cPrO	2-AcOEtNH
3-53	Me	Me	cPrO	2-HOPhNH
3-54	Me	Me	cPrO	PrNH
3-55	Me	Me	cPrO	H ₂ NCOMeNH
3-56	Me	Me	cPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-57	Me	Me	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-58	Me	Me	CF ₃ O	2-HOPrNH
3-59	Me	Me	CF ₃ O	2-HOBuNH
3-60	Me	Me	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH
3-61	Me	Me	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH
3-62	Me	Me	CF ₃ O	2-AcOEtNH
3-63	Me	Me	CF ₃ O	2-HOPhNH
3-64	Me	Me	CF ₃ O	PrNH
3-65	Me	Me	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH
3-66	Me	Me	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH
3-67	Me	Me	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-68	Me	Me	cPr	2-HOPrNH
3-69	Me	Me	cPr	2-HOBuNH
3-70	Me	Me	cPr	(1-HO-cPr)MeNH
3-71	Me	Me	cPr	1-HO-2-MeEtNH
3-72	Me	Me	cPr	2-AcOEtNH
3-73	Me	Me	cPr	2-HOPhNH

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^t	R ^g	R ⁿ
3-74	Me	Me	cPr	PrNH
3-75	Me	Me	cPr	H ₂ NCOMeNH
3-76	Me	Me	cPr	2-(MorAcO)EtNH
3-77	Me	Me	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-78	H	cPr	iPrO	2-HOPrNH
3-79	H	cPr	iPrO	2-HOBuNH
3-80	H	cPr	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-81	H	cPr	iPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-82	H	cPr	iPrO	2-AcOEtNH
3-83	H	cPr	iPrO	2-HOPhNH
3-84	H	cPr	iPrO	PrNH
3-85	H	cPr	iPrO	H ₂ NCOMeNH
3-86	H	cPr	iPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-87	H	cPr	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-88	H	cPr	cPrO	2-HOPrNH
3-89	H	cPr	cPrO	2-HOBuNH
3-90	H	cPr	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-91	H	cPr	cPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-92	H	cPr	cPrO	2-AcOEtNH
3-93	H	cPr	cPrO	2-HOPhNH
3-94	H	cPr	cPrO	PrNH
3-95	H	cPr	cPrO	H ₂ NCOMeNH
3-96	H	cPr	cPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-97	H	cPr	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-98	H	cPr	CF ₃ O	2-HOPrNH
3-99	H	cPr	CF ₃ O	2-HOBuNH
3-100	H	cPr	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH
3-101	H	cPr	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH
3-102	H	cPr	CF ₃ O	2-AcOEtNH
3-103	H	cPr	CF ₃ O	2-HOPhNH
3-104	H	cPr	CF ₃ O	PrNH
3-105	H	cPr	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH
3-106	H	cPr	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH
3-107	H	cPr	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^t	R ^g	R ⁿ
3-108	H	cPr	cPr	2-HOPrNH
3-109	H	cPr	cPr	2-HOBuNH
3-110	H	cPr	cPr	(1-HO-cPr)MeNH
3-111	H	cPr	cPr	1-HO-2-MeEtNH
3-112	H	cPr	cPr	2-AcOEtNH
3-113	H	cPr	cPr	2-HOPhNH
3-114	H	cPr	cPr	PrNH
3-115	H	cPr	cPr	H ₂ NCOMeNH
3-116	H	cPr	cPr	2-(MorAcO)EtNH
3-117	H	cPr	cPr	2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-118	H	Ph	iPrO	2-HOPrNH
3-119	H	Ph	iPrO	2-HOBuNH
3-120	H	Ph	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-121	H	Ph	iPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-122	H	Ph	iPrO	2-AcOEtNH
3-123	H	Ph	iPrO	2-HOPhNH
3-124	H	Ph	iPrO	PrNH
3-125	H	Ph	iPrO	H ₂ NCOMeNH
3-126	H	Ph	iPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-127	H	Ph	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-128	H	Ph	cPrO	2-HOPrNH
3-129	H	Ph	cPrO	2-HOBuNH
3-130	H	Ph	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-131	H	Ph	cPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-132	H	Ph	cPrO	2-AcOEtNH
3-133	H	Ph	cPrO	2-HOPhNH
3-134	H	Ph	cPrO	PrNH
3-135	H	Ph	cPrO	H ₂ NCOMeNH
3-136	H	Ph	cPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-137	H	Ph	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-138	H	Ph	CF ₃ O	2-HOPrNH
3-139	H	Ph	CF ₃ O	2-HOBuNH
3-140	H	Ph	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH
3-141	H	Ph	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH

ES 2 402 936 T3

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^t	R ^g	R ⁿ
3-142	H	Ph	CF ₃ O	2-AcOEtNH
3-143	H	Ph	CF ₃ O	2-HOPhNH
3-144	H	Ph	CF ₃ O	PrNH
3-145	H	Ph	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH
3-146	H	Ph	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH
3-147	H	Ph	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-148	H	Ph	cPr	2-HOPrNH
3-149	H	Ph	cPr	2-HOBuNH
3-150	H	Ph	cPr	(1-HO-cPr)MeNH
3-151	H	Ph	cPr	1-HO-2-MeEtNH
3-152	H	Ph	cPr	2-AcOEtNH
3-153	H	Ph	cPr	2-HOPhNH
3-154	H	Ph	cPr	PrNH
3-155	H	Ph	cPr	H ₂ NCOMeNH
3-156	H	Ph	cPr	2-(MorAcO)EtNH
3-157	H	Ph	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-158	H	4-MeOPh	iPrO	2-HOPrNH
3-159	H	4-MeOPh	iPrO	2-HOBuNH
3-160	H	4-MeOPh	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-161	H	4-MeOPh	iPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-162	H	4-MeOPh	iPrO	2-AcOEtNH
3-163	H	4-MeOPh	iPrO	2-HOPhNH
3-164	H	4-MeOPh	iPrO	PrNH
3-165	H	4-MeOPh	iPrO	H ₂ NCOMeNH
3-166	H	4-MeOPh	iPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-167	H	4-MeOPh	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-168	H	4-MeOPh	cPrO	2-HOPrNH
3-169	H	4-MeOPh	cPrO	2-HOBuNH
3-170	H	4-MeOPh	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-171	H	4-MeOPh	cPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-172	H	4-MeOPh	cPrO	2-AcOEtNH
3-173	H	4-MeOPh	cPrO	2-HOPhNH
3-174	H	4-MeOPh	cPrO	PrNH
3-175	H	4-MeOPh	cPrO	H ₂ NCOMeNH

ES 2 402 936 T3

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^t	R ^g	R ⁿ
3-176	H	4-MeOPh	cPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-177	H	4-MeOPh	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-178	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-HOPrNH
3-179	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-HOBuNH
3-180	H	4-MeOPh	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH
3-181	H	4-MeOPh	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH
3-182	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-AcOEtNH
3-183	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-HOPhNH
3-184	H	4-MeOPh	CF ₃ O	PrNH
3-185	H	4-MeOPh	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH
3-186	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH
3-187	H	4-MeOPh	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-188	H	4-MeOPh	cPr	2-HOPrNH
3-189	H	4-MeOPh	cPr	2-HOBuNH
3-190	H	4-MeOPh	cPr	(1-HO-cPr)MeNH
3-191	H	4-MeOPh	cPr	1-HO-2-MeEtNH
3-192	H	4-MeOPh	cPr	2-AcOEtNH
3-193	H	4-MeOPh	cPr	2-HOPhNH
3-194	H	4-MeOPh	cPr	PrNH
3-195	H	4-MeOPh	cPr	H ₂ NCOMeNH
3-196	H	4-MeOPh	cPr	2-(MorAcO)EtNH
3-197	H	4-MeOPh	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-198	H	4-diMeNPh	iPrO	2-HOPrNH
3-199	H	4-diMeNPh	iPrO	2-HOBuNH
3-200	H	4-diMeNPh	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-201	H	4-diMeNPh	iPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-202	H	4-diMeNPh	iPrO	2-AcOEtNH
3-203	H	4-diMeNPh	iPrO	2-HOPhNH
3-204	H	4-diMeNPh	iPrO	PrNH
3-205	H	4-diMeNPh	iPrO	H ₂ NCOMeNH
3-206	H	4-diMeNPh	iPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-207	H	4-diMeNPh	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-208	H	4-diMeNPh	cPrO	2-HOPrNH
3-209	H	4-diMeNPh	cPrO	2-HOBuNH

ES 2 402 936 T3

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^t	R ^g	R ⁿ
3-210	H	4-diMeNPh	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-211	H	4-diMeNPh	cPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-212	H	4-diMeNPh	cPrO	2-AcOEtNH
3-213	H	4-diMeNPh	cPrO	2-HOPhNH
3-214	H	4-diMeNPh	cPrO	PrNH
3-215	H	4-diMeNPh	cPrO	H ₂ NCOMeNH
3-216	H	4-diMeNPh	cPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-217	H	4-diMeNPh	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-218	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-HOPrNH
3-219	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-HOBuNH
3-220	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH
3-221	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH
3-222	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-AcOEtNH
3-223	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-HOPhNH
3-224	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	PrNH
3-225	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH
3-226	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH
3-227	H	4-diMeNPh	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-228	H	4-diMeNPh	cPr	2-HOPrNH
3-229	H	4-diMeNPh	cPr	2-HOBuNH
3-230	H	4-diMeNPh	cPr	(1-HO-cPr)MeNH
3-231	H	4-diMeNPh	cPr	1-HO-2-MeEtNH
3-232	H	4-diMeNPh	cPr	2-AcOEtNH
3-233	H	4-diMeNPh	cPr	2-HOPhNH
3-234	H	4-diMeNPh	cPr	PrNH
3-235	H	4-diMeNPh	cPr	H ₂ NCOMeNH
3-236	H	4-diMeNPh	cPr	2-(MorAcO)EtNH
3-237	H	4-diMeNPh	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-238	H	4-CIPh	iPrO	2-HOPrNH
3-239	H	4-CIPh	iPrO	2-HOBuNH
3-240	H	4-CIPh	iPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-241	H	4-CIPh	iPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-242	H	4-CIPh	iPrO	2-AcOEtNH
3-243	H	4-CIPh	iPrO	2-HOPhNH

ES 2 402 936 T3

(continuación)

Nº de compuesto	R ^e	R ^f	R ^g	R ^h
3-244	H	4-CIPh	iPrO	PrNH
3-245	H	4-CIPh	iPrO	H ₂ NCOMeNH
3-246	H	4-CIPh	iPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-247	H	4-CIPh	iPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-248	H	4-CIPh	cPrO	2-HOPrNH
3-249	H	4-CIPh	cPrO	2-HOBuNH
3-250	H	4-CIPh	cPrO	(1-HO-cPr)MeNH
3-251	H	4-CIPh	cPrO	1-HO-2-MeEtNH
3-252	H	4-CIPh	cPrO	2-AcOEtNH
3-253	H	4-CIPh	cPrO	2-HOPhNH
3-254	H	4-CIPh	cPrO	PrNH
3-255	H	4-CIPh	cPrO	H ₂ NCOMeNH
3-256	H	4-CIPh	cPrO	2-(MorAcO)EtNH
3-257	H	4-CIPh	cPrO	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-258	H	4-CIPh	CF ₃ O	2-HOPrNH
3-259	H	4-CIPh	CF ₃ O	2-HOBuNH
3-260	H	4-CIPh	CF ₃ O	(1-HO-cPr)MeNH
3-261	H	4-CIPh	CF ₃ O	1-HO-2-MeEtNH
3-262	H	4-CIPh	CF ₃ O	2-AcOEtNH
3-263	H	4-CIPh	CF ₃ O	2-HOPhNH
3-264	H	4-CIPh	CF ₃ O	PrNH
3-265	H	4-CIPh	CF ₃ O	H ₂ NCOMeNH
3-266	H	4-CIPh	CF ₃ O	2-(MorAcO)EtNH
3-267	H	4-CIPh	CF ₃ O	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH
3-268	H	4-CIPh	cPr	2-HOPrNH
3-269	H	4-CIPh	cPr	2-HOBuNH
3-270	H	4-CIPh	cPr	(1-HO-cPr)MeNH
3-271	H	4-CIPh	cPr	1-HO-2-MeEtNH
3-272	H	4-CIPh	cPr	2-AcOEtNH
3-273	H	4-CIPh	cPr	2-HOPhNH
3-274	H	4-CIPh	cPr	PrNH
3-275	H	4-CIPh	cPr	H ₂ NCOMeNH
3-276	H	4-CIPh	cPr	2-(MorAcO)EtNH
3-277	H	4-CIPh	cPr	2-(2-(HOOC)EtCOO)EtNH

En la Tabla 3 anterior, los ejemplos preferidos del compuesto que tiene la Fórmula (I-3) de acuerdo con la presente invención son aquellos representados por los compuestos ejemplares N° 3-48 a 3-77, 3-88 a 3-117, 3-128 a 3-157, 3-168 a 3-197, 3-208 a 3-237 y 3-248 a 3-277; y los ejemplos más preferidos son:

- Compuesto ejemplar N° 3-92: 2-(((2Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-[4-(ciclopropilo)fenil]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- 5 Compuesto ejemplar N° 3-102: 2-(((2Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- Compuesto ejemplar N° 3-112: (Ejemplo 20) 2-(((2Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- 10 Compuesto ejemplar N° 3-172: 2-(((2Z)-3-[4-(ciclopropilo)fenil]-2-[[4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil]amino]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- Compuesto ejemplar N° 3-182: 2-(((2Z)-2-[[4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- 15 Compuesto ejemplar N° 3-192: 2-(((2Z)-3-(4-ciclopropilfenil)-2-[[4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil]amino]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- Compuesto ejemplar N° 3-212: 2-(((2Z)-3-[4-(ciclopropilo)fenil]-2-[[4-[2-(4-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzoil]amino]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- 20 Compuesto ejemplar N° 3-222: 2-(((2Z)-2-[[4-[2-(4-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- Compuesto ejemplar N° 3-232: 2-(((2Z)-3-(4-ciclopropilfenil)-2-[[4-[2-(4-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzoil]amino]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- 25 Compuesto ejemplar N° 3-252: 2-(((2Z)-2-[[4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil]amino]-3-[4-(ciclopropoxi)fenil]propen-2-ol]amino)acetato de etilo,
- Compuesto ejemplar N° 3-262: 2-(((2Z)-2-[[4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil]amino]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propen-2-ol]amino)acetato de etilo y
- Compuesto ejemplar N° 3-272: 2-(((2Z)-2-[[4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino)acetato de etilo.
- 30 (Procedimiento de fabricación general)

El compuesto que tiene la Fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede fabricar de acuerdo con los siguientes procedimientos.

- 35 Los siguientes procedimientos de fabricación se realizan en general de acuerdo con procedimientos conocidos descritos, por ejemplo, en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", II edición, ACADEMIC PRESS, INC., (1989) o "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., (1989).

Es necesario que algunos grupos funcionales, en la etapa de los materiales de partida para los productos intermedios de fabricación, estén protegidos por grupos protectores adecuados que se puedan convertir fácilmente en los grupos funcionales. En dicho caso, los compuestos deseados se pueden obtener mediante la eliminación de los grupos protectores según las necesidades.

- 40 Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbonilo y un grupo amino. Los grupos protectores para estos grupos funcionales se describen, por ejemplo, en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", III edición, John Wiley & Sons, Inc., (1999) y se pueden usar opcionalmente de acuerdo con las condiciones de reacción.

- 45 Se usan grupos protectores de carboxilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo), aralquilo C₇-C₁₁ (por ejemplo, bencilo), fenilo, tritilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, *terc*-butildimetilsililo y *terc*-butildietilsililo) y alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo y propoxilo) o nitro.

- 50 Se usan grupos protectores de hidroxilo, por ejemplo, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo), fenilo, tritilo, aralquilo C₇-C₁₁ (por ejemplo, bencilo), formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, acetilo y propionilo), benzoilo, aralquilcarbonilo C₇-C₁₁ (por ejemplo, bencilcarbonilo), 2-tetrahidropiranilo, 2-tetrahidrofurano, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, *terc*-butildimetilsililo y *terc*-butildietilsililo) y alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo y *n*-propilo), alcoxilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo y propoxilo) o nitro.

- 55 Se usan grupos protectores de carbonilo, por ejemplo, acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano) y acetal no cíclico (por ejemplo, dialquilacetal C₁-C₆).

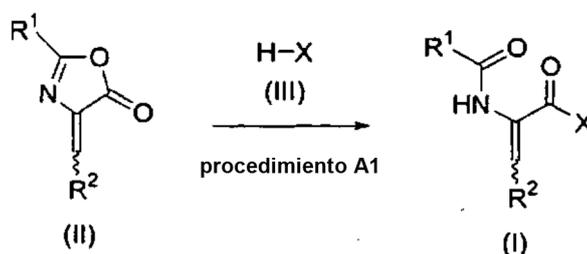
Se usan grupos protectores de amino, por ejemplo, formilo, alquilcarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, acetilo y propionilo),

5 alcoxycarbonilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y *terc*-butoxycarbonilo), benzoílo, aralquylcarbonilo C₇-C₁₁ (por ejemplo, bencilcarbonilo), aralquyloxycarbonilo C₇-C₁₄ (por ejemplo, benciloxycarbonilo y 9-fluorenylmetoxycarbonilo), tritilo, ftaloilo, *N,N*-dimetilaminometileno, sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, *terc*-butildimetilsililo y *terc*-butildietilsililo) y alqueniilo C₂-C₆ (por ejemplo, 1-alilo). Estos grupos pueden estar sustituidos, por ejemplo, con uno a tres átomos de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo), alcoxilo C₁-C₆ (por ejemplo, metoxilo, etoxilo y propoxilo) o nitro.

10 Los grupos protectores anteriormente citados se separan mediante procedimientos conocidos tales como un procedimiento que usa un ácido, una base, luz ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, *N*-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutylamonio, acetato de paladio o un haluro de trialquilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo o bromuro de trimetilsililo) o un procedimiento de reducción.

El siguiente procedimiento A sirve para fabricar un compuesto que tiene la Fórmula (I).

Procedimiento A



En las fórmulas anteriores, R¹, R² y X representan los mismos significados descritos anteriormente.

15 El procedimiento A1 es un procedimiento para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (I) y se lleva a cabo mediante una reacción entre un compuesto que tiene la Fórmula (II) y un compuesto que tiene la Fórmula (III) en presencia de un disolvente.

20 El compuesto que tiene la Fórmula (III) usado en la reacción anterior es preferentemente una amina alifática primaria o secundaria tal como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, 2-fluoroetilamina, 2-metoxietilamina, etanolamina, etoxiamina, aminoacetonitrilo, 1-amino-2-propanol, 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-1-propanol, 3-amino-1-propanol, *N*-acetiletildiamina, bencilamina, furfurylamina, tiofen-2-metilamina, 2-(aminometil)piridina, 1-feniletilamina, 2-feniletilamina, dimetilamina, dietilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o 2-(metilamino)etanol; o una amina aromática tal como anilina, 2-aminofenol, 3-aminofenol, 4-aminofenol, 4-fluoroanilina, 4-cloroanilina o 4-metoxianilina; más preferentemente, una amina alifática primaria; y particularmente
25 preferentemente, etanolamina.

30 Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; amidas tales como *N,N*-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; y alcoholes alquylicos inferiores tales como metanol, etanol, propanol y butanol. Con el fin de obtener un isómero (*Z*) como isómero de posición, se prefieren alcoholes y éteres, siendo los alcoholes más preferidos y el etanol particularmente más preferido. Para obtener un isómero (*E*) como isómero de posición, se prefieren los hidrocarburos aromáticos, siendo más preferido el tolueno.

La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los compuestos de partida, del disolvente y del tipo de base y, generalmente, es de 0 °C a 200 °C y preferentemente de 25 °C a 80 °C.

35 El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del disolvente, de la base y de la temperatura de reacción y, normalmente, es de 1 minuto a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

40 Una vez completada la reacción, el compuesto diana de este procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento convencional. Por ejemplo, opcionalmente, se neutraliza o se filtra la mezcla de reacción para eliminar las sustancias insolubles, si están presentes. Se extrae la solución de reacción con un disolvente orgánico que no sea miscible con agua, tal como tolueno, y se lava con agua. Se concentra la capa orgánica que contiene el compuesto diana a presión reducida para eliminar el disolvente, dando el compuesto deseado.

45 El compuesto diana obtenido se puede separar y purificar, según las necesidades, mediante un procedimiento habitual tal como recristalización, reprecipitación, o un procedimiento ampliamente usado para la separación y la purificación de compuestos orgánicos (por ejemplo, cromatografía de adsorción en columna con el uso de un soporte tal como gel de sílice, alúmina o Florisil compuesto de magnesio-gel de sílice, cromatografía de partición en columna con el uso de un vehículo tal como Sephadex LH-20 (Pharmacia), Amberlite XAD-11 (Rohm y Haas) o Diaion HP-20 (Mitsubishi Chemical Company); cromatografía de intercambio iónico; o cromatografía en columna en fase normal y fase inversa

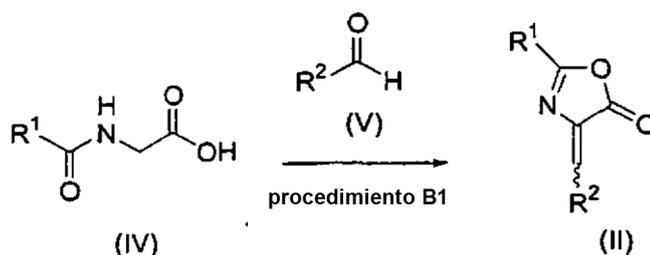
con el uso de gel de sílice o gel de sílice alquilado, y preferentemente, cromatografía en columna de gel de sílice).

Los isómeros se pueden separar, si es necesario, mediante cualquiera de los medios de separación/purificación anteriormente mencionados en una etapa adecuada tras finalizar la reacción de cada uno de los procedimientos anteriores o tras finalizar un procedimiento deseado.

- 5 Cuando un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I) está presente en forma de isómeros, tales como regioisómeros, isómeros rotacionales o diastereómeros, los isómeros se pueden separar, si se desea, en sus respectivas formas isométricas mediante los procedimientos de separación/purificación anteriormente mencionados. En este procedimiento, el isómero (*E*) y el isómero (*Z*) se producen como regioisómeros, y se pueden separar entre sí mediante los procedimientos de separación/purificación anteriormente mencionados.
- 10 Cuando un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I) existe como una mezcla racémica, la mezcla se puede separar en el isómero (*S*) y el isómero (*R*) mediante un procedimiento de resolución óptica convencional.

El siguiente procedimiento B es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (II).

Procedimiento B



- 15 En las fórmulas anteriores, R^1 y R^2 representan los mismos significados descritos anteriormente.

El procedimiento B1 es un procedimiento para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (II) y se lleva a cabo mediante una reacción entre un compuesto que tiene la Fórmula (IV) y un compuesto que tiene la Fórmula (V) en presencia o en ausencia de un disolvente.

- 20 Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; amidas tales como *N,N*-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; y anhídridos de ácido tales como anhídrido acético. En particular, se prefieren los anhídridos de ácido, siendo más preferido el anhídrido acético.

- 25 La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del disolvente y del tipo de base y, generalmente, es de 25 °C a 200 °C y preferentemente de 80 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del disolvente, de la base y de la temperatura de reacción y, normalmente, es de 1 minuto a 1 hora y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

- 30 El compuesto que tiene la Fórmula (II) preparado en el presente procedimiento se obtiene como una mezcla de regioisómeros, isómero (*E*) y isómero (*Z*), en la que, en general, se prefiere el isómero (*Z*). Para la preparación del isómero (*E*), se puede aumentar la proporción del isómero (*E*) mediante el posterior tratamiento del compuesto que tiene la Fórmula (II) preparado en el presente procedimiento con un ácido.

- 35 Los ejemplos del ácido usado en el tratamiento con un ácido anterior incluyen ácidos de Bronsted, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico; ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; y resinas ácidas de intercambio iónico. Se prefieren los ácidos inorgánicos, siendo más preferido el ácido bromhídrico.

El disolvente usado en el tratamiento con ácido anteriormente mencionado es preferentemente ácido acético.

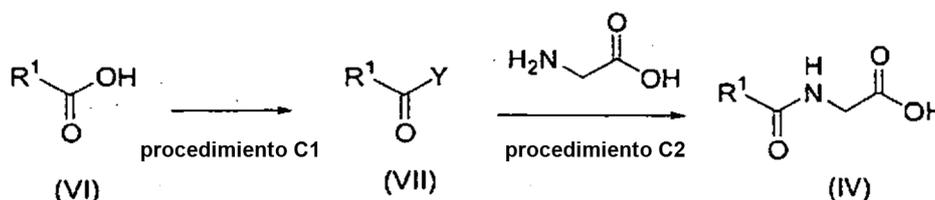
- 40 La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida y de los tipos de ácido y disolvente usados y, normalmente, es de -20 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida y de los tipos de reactivo de reacción o disolvente usados y, normalmente, es de 10 minutos a 10 horas y preferentemente de 30 minutos a 2 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto diana del presente procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que el Procedimiento A.

El siguiente procedimiento C es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IV).

Procedimiento C



5

En las fórmulas anteriores, R¹ representa el mismo significado descrito anteriormente. Y representa un átomo de halógeno o un grupo representado por la fórmula -O-S(O)₂R^c (en la que R^c representa un grupo metoxilo o un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno a tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con uno a tres átomos de halógeno y átomos de halógeno).

10 El procedimiento C1 es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (VII).

El procedimiento se lleva a cabo mediante una reacción entre un compuesto que tiene la fórmula (VI) y un agente de halogenación o un agente de sulfonilación en un disolvente en presencia o ausencia de una base.

En la reacción anterior, se puede usar cualquier agente de halogenación que se use generalmente para la halogenación de alcoholes primarios sin ninguna limitación, y los ejemplos de los mismos incluyen cloruro de oxalilo; haluros de tionilo tales como cloruro de tionilo y bromuro de tionilo; trihaluros de fósforo tales como tricloruro de fósforo y tribromuro de fósforo; pentahaluros de fósforo tales como pentacloruro de fósforo y pentabromuro de fósforo; oxihaluros de fósforo tales como oxiclorigenato de fósforo y oxibromuro de fósforo; reactivos de Vilsmeier tales como cloruro de *N,N*-dimetilcloroforminio y bromuro de *N,N*-dimetilbromoforminio; combinaciones de fosfinas tales como trifenilfosfina y halógenos o tetrahaluros de metano; y combinaciones de fosfinas, ésteres de ácido azodicarboxílico y haluros metálicos tales como una combinación de trifenilfosfina, azodicarboxilato dietílico y bromuro de litio. Se prefiere el cloruro de oxalilo, siendo más preferida una combinación de cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de dimetilformamida. La adición de dimetilformamida mejora la velocidad de reacción.

En la reacción anterior, se puede usar cualquier agente de sulfonilación generalmente usado para la sulfonilación sin ninguna limitación, y sus ejemplos incluyen haluros de sulfonilo tales como cloruro de metanosulfonilo y cloruro de *p*-toluenosulfonilo y anhídrido sulfónico. Se prefieren el cloruro de metanosulfonilo y el cloruro de *p*-toluenosulfonilo.

La base usada en la reacción anterior varía dependiendo, por ejemplo, del reactivo usado, pero no está limitada específicamente. Por ejemplo, se pueden usar bases orgánicas tales como imidazol, piridina, trietilamina y *N*-metilimidazol, y se prefieren imidazol, piridina y trietilamina.

Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano y heptano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; éteres tales como tetrahidrofurano, dietiléter y *t*-butilmetiléter; y amidas tales como 1-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. Se prefieren los hidrocarburos halogenados, y más preferido el diclorometano.

La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente y, normalmente, es de -20 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción o del disolvente usado y, normalmente, es de 10 minutos a 12 horas y preferentemente de 2 horas a 3 horas.

El procedimiento C2 es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IV).

El procedimiento se lleva a cabo mediante una reacción entre un compuesto que tiene la Fórmula (VII) y una glicina en un disolvente en presencia de una base.

La base usada en la reacción anterior varía dependiendo, por ejemplo, del reactivo usado, pero no está limitada específicamente. Por ejemplo, se pueden usar bases orgánicas tales como imidazol, piridina, trietilamina, *N*-metilimidazol y diisopropilamina, y se prefiere la trietilamina.

Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *t*-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y Cellosolve de metilo; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; agua; y mezclas de disolventes tales como mezclas de agua y los disolventes orgánicos mencionados anteriormente. Se prefieren las mezclas de disolventes de éteres y agua, siendo más preferida una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano y agua.

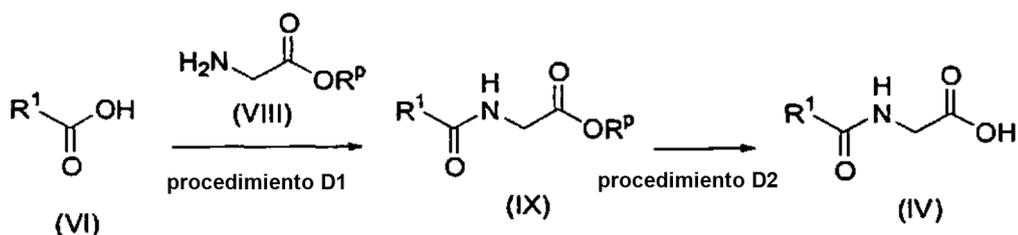
La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de -20 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a 25 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción o del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de 10 minutos a 24 horas y preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto diana del presente procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que el Procedimiento A.

El siguiente Procedimiento D es un procedimiento alternativo al Procedimiento C para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IV).

Procedimiento D



En las fórmulas anteriores, R¹ representa el mismo significado descrito anteriormente. R^p representa un grupo protector de carboxilo y es el mismo que se describe anteriormente.

El procedimiento D1 es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IX) y se lleva a cabo mediante una reacción entre un compuesto que tiene la Fórmula (VI) y un compuesto que tiene la Fórmula (VIII) en presencia de un agente de condensación en un disolvente en presencia o en ausencia de una base.

Se puede usar cualquier agente de condensación en la reacción anterior sin ninguna limitación, y sus ejemplos incluyen trifenilfosfinas de dialquil(inferior)éster de ácido azodicarboxílico tal como trifenilfosfina de dietiléster de ácido azodicarboxílico; derivados de carbodiimida tales como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI); haluros de 2-halo-1-alkil(inferior)-piridinio tales como yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; diarilfosforilazidas tales como difenilfosforilazida (DPPA); ésteres de ácido clorofórmico tales como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo; cloruros de fosforilo tales como cloruro de dietilfosforilo; derivados de imidazol tales como *N,N'*-carbodiimidazol (CDI); derivados de benzotriazol tales como hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y hexafluorofosfato de (1*H*-benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP); y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorforinio (DMT-MM). Se prefiere el DMT-MM.

La base usada en la reacción anterior varía dependiendo, por ejemplo, del reactivo usado, pero no está limitada específicamente. Los ejemplos de base incluyen bases orgánicas tales como imidazol, piridina, trietilamina, *N*-metilimidazol y diisopropiltilamina. Se prefiere la trietilamina.

Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, isobutanol, *t*-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y Cellosolve de metilo; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; y agua. Se prefieren los alcoholes y el agua, siendo más preferido el etanol.

La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente y, normalmente, es de -20 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción o del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de 10 minutos a 24 horas y preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto diana del presente procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que el Procedimiento A.

El procedimiento D2 es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IV) y se lleva a cabo mediante la hidrólisis de un compuesto que tiene la Fórmula (IX) en un disolvente en presencia de una base.

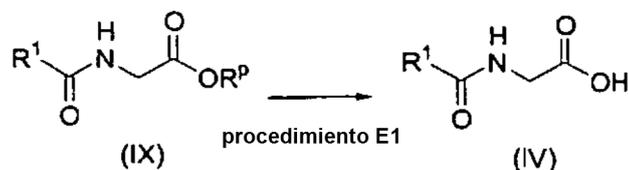
- 5 Los ejemplos de la base usada en la reacción anterior incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y *t*-butóxido potásico. Se prefieren los hidróxidos de metales alcalinos, siendo el hidróxido de litio y el hidróxido de sodio más preferidos.
- 10 Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; nitrilos de alquilos inferiores tales como acetonitrilo y propionitrilo; amidas tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico; y alcoholes de alquilos inferiores tales como metanol, etanol, propanol y butanol; y agua. Se prefieren los alcoholes, éteres y el agua, siendo más preferido el etanol.
- 15 La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente y, generalmente, es de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 25 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción y del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de 10 minutos a 12 horas y preferentemente de 2 a 3 horas.

- 20 Una vez completada la reacción, el compuesto diana del presente procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que el Procedimiento A.

El siguiente Procedimiento E es un procedimiento alternativo al Procedimiento D2 del Procedimiento D para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IV) a partir de un compuesto que tiene la Fórmula (IX).

Procedimiento E



- 25 En las fórmulas anteriores, R¹ representa el mismo significado descrito anteriormente. R^p representa grupos protectores que pueden desprotegerse con un ácido, entre los grupos protectores carboxilo mencionados anteriormente.
- 30 Los "grupos protectores que se pueden desproteger con un ácido" son preferentemente un grupo THP (tetrahidropiraniilo), un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo MEM (metoxietoximetilo), un grupo BOM (benciloximetilo), un grupo butilo terciario (*t*-butilo), un grupo difenilmetilo, un grupo 9-antrilmetilo y un grupo 5-dibenzoilsuberilo.
- El procedimiento E1 es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (IV) y se lleva a cabo mediante la hidrólisis de un compuesto que tiene la Fórmula (IX) en un disolvente en presencia de un ácido.

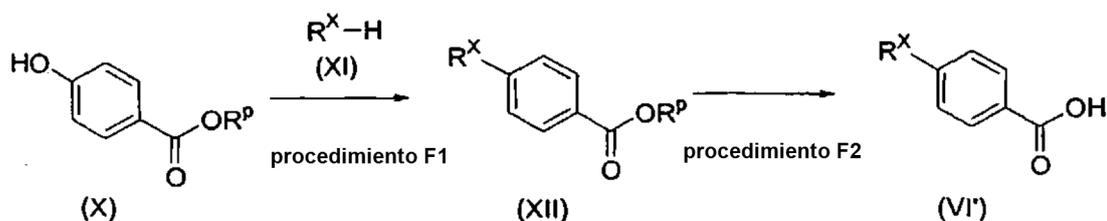
- 35 Los ejemplos del ácido usado en la reacción anterior incluyen ácidos de Bronsted, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico; ácidos de Lewis tales como cloruro de cinc, tetracloruro de estaño, tricloruro de boro, trifluoruro de boro y tribromuro de boro; y resinas ácidas de intercambio iónico. Se prefieren los ácidos inorgánicos y los ácidos orgánicos, siendo más preferido el ácido trifluoroacético.
- 40 Los ejemplos del disolvente usado en la reacción anterior incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; nitrilos de alquilos inferiores tales como acetonitrilo y propionitrilo; y amidas tales como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida del ácido hexametilfosfórico. Se prefieren los hidrocarburos halogenados, siendo más preferido el diclorometano.
- 45 La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente y, generalmente, es de 0 °C a 100 °C y preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción y del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de 10 minutos a 6 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto diana del presente procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que el Procedimiento A.

- 5 El siguiente Procedimiento F es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (VI') que se puede usar como un compuesto que tiene la Fórmula (VI) en el Procedimiento C o D.

Procedimiento F



- 10 En las fórmulas anteriores, R^P representa el mismo significado que en el Procedimiento D o E mencionado anteriormente, y R^X representa un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalcoxilo C_1-C_6 , grupos alcoxi C_1-C_6 -alcoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alquinoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alquinoxilo C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos cicloalquinoxilo C_3-C_6 , grupos heterocicloxilo de 3 a 6 miembros, grupos ariloxilo C_6-C_{10} que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alquiltio C_1-C_6 que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β y grupos haloalquiltio C_1-C_6 , entre los grupos seleccionados entre un grupo de sustituyentes α .

- 20 El procedimiento F1 es para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula (XII) y se lleva a cabo mediante una reacción entre un compuesto que tiene la Fórmula (X) y un compuesto que tiene la Fórmula (XI) en un disolvente usando un reactivo de Mitsunobu o similar.

- 25 El reactivo de Mitsunobu o similar usado en la reacción anterior es preferentemente una combinación de un compuesto azo, por ejemplo, un alquil(inferior)éster de ácido diazodicarboxílico tal como azodicarboxilato dietílico o azodicarboxilato diisopropílico o un azodicarbonilo tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina y una fosfina, por ejemplo, una triarilfosfina tal como trifenilfosfina o una trialquil(inferior)fosfina tal como tributilfosfina; o un acetonitrilo de tributilfosforanilideno, más preferentemente una combinación de un alquil(inferior)éster de ácido diazodicarboxílico y una triarilfosfina, o acetonitrilo de tributilfosforanilideno y, más particularmente, preferentemente una combinación de azodicarboxilato dietílico y trifenilfosfina, o acetonitrilo de tributilfosforanilideno.

- 30 (1) Caso en el que el reactivo de Mitsunobu o similar es acetonitrilo de tributilfosforanilideno

- 35 Los ejemplos del disolvente usado incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol. Se prefieren los hidrocarburos aromáticos, siendo más preferido el tolueno.

La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente y, generalmente, es de 0 °C a 150 °C y preferentemente de 50 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción y del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de 30 minutos a 12 horas y preferentemente de 2 a 5 horas.

- 40 (2) Caso en el que el reactivo de Mitsunobu o similar es una combinación de un compuesto azo y una fosfina

Los ejemplos del disolvente usado incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y 1,2-dicloroetano; y éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol. Se prefieren los éteres, siendo más preferido el tetrahidrofurano.

- 45 La temperatura de reacción varía dependiendo, por ejemplo, de los materiales de partida, del reactivo usado y del tipo de disolvente y, generalmente, es de -20 °C a 80 °C y preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, de los materiales de partida, del reactivo de reacción y del tipo de disolvente usado y, normalmente, es de 30 minutos a 24 horas y preferentemente de 1 a 3 horas.

Una vez completada la reacción, el compuesto diana del presente procedimiento se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con el mismo procedimiento convencional que el Procedimiento A.

- 5 El Procedimiento de F2 es para la fabricación de un compuesto que tiene una fórmula (VI') y se lleva a cabo mediante la hidrólisis de un compuesto que tiene la fórmula (XII) en un disolvente en presencia de una base o un ácido mediante el mismo procedimiento del Procedimiento D2 del Procedimiento D o el procedimiento E1 del Procedimiento E.

(Descripción de utilidad)

- 10 El derivado amido que es un ingrediente activo del fármaco de la presente invención o su sal farmacológicamente aceptable tiene una toxicidad baja y es excelente en cuanto a la actividad supresora de reabsorción ósea. Por lo tanto, el fármaco de la presente invención es particularmente valioso como un agente profiláctico o terapéutico (en particular, agente terapéutico) para la osteoporosis.

- 15 Cuando el compuesto que tiene la Fórmula (I), que es un ingrediente activo del fármaco de la presente invención, o sal farmacológicamente aceptable, se usa como el agente profiláctico o terapéutico mencionado anteriormente (en particular, agente terapéutico), el compuesto o la sal del mismo o una mezcla con una carga, diluyente o similar opcional farmacológicamente aceptable, puede administrarse, por ejemplo, por vía oral como un comprimido, una cápsula, gránulos, polvos o un jarabe; o por vía parenteral como una inyección o un supositorio.

- 20 Estas formulaciones se preparan mediante procedimientos ampliamente conocidos usando aditivos tales como cargas (por ejemplo cargas orgánicas: derivados de azúcar tales como lactosa, azúcar blanco, glucosa, manitol, y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α -almidón y dextrina; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábica; dextrano; y pululano, y cargas inorgánicas: derivados de silicato tales como ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminio metasilicato de magnesio; fosfatos tales como hidrógeno fosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato cálcico y sulfatos tales como sulfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco, sílice coloidal; ceras tales como goma de abeja y esperma de ballena; ácido bórico; ácido adipico; sales de ácido sulfúrico tales como sulfato sódico; glicol, ácido fumárico, benzoato sódico; D,L-leucina; sales sódicas de ácidos grasos; sales del ácido laurilsulfúrico tales como laurilsulfato sódico y laurilsulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico e hidrato de silicato; y los derivados de almidón anteriormente mencionados), aglutinantes (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol y los mismos compuestos que las cargas mencionadas anteriormente), agentes disgregantes (por ejemplo, derivados de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa sustituida con un grupo inferior, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica y carboximetilcelulosa reticulada internamente; y almidón/celulosa modificados químicamente tales como carboximetil almidón, carboximetil almidón sódico y polivinilpirrolidona reticulada), estabilizantes (por ejemplo, ésteres del ácido peroxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético y ácido sórbico), agentes aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes, acidificantes y saporíferos que normalmente se usan) y diluyentes.

El régimen de dosificación y administración varía dependiendo, por ejemplo, de los síntomas y la edad. Normalmente la formulación se administra de la siguiente manera:

- 40 Para administración oral, la dosis por administración es de 0,001 a 100 mg/kg y preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg.

En la administración intravenosa, la dosis por administración es de 0,0001 a 10 mg/kg y preferentemente de 0,001 a 1 mg/kg.

- 45 La frecuencia y el intervalo de administración varían dependiendo de la enfermedad que vaya a tratarse y de su gravedad o finalidad, es decir, del uso terapéutico o uso profiláctico y normalmente es de una a tres veces al día o de una a seis veces a la semana mensualmente. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención tiene estabilidad física, bioabsorción y farmacocinética satisfactorias y por lo tanto tiene una excelente ventaja ya que la frecuencia de administración puede ser baja.

Ventajas de la invención

- 50 Los autores de la presente invención han realizado intensos estudios sobre fármacos que tienen una excelente actividad de disminución de la concentración de calcio en sangre y una actividad supresora de disminución de la masa ósea y han descubierto fármacos que comprenden los compuestos que tienen la Fórmula (I) de la presente invención.

- 55 Los compuestos que tienen la Fórmula (I) de la presente invención tienen una baja toxicidad y excelente actividad supresora de reabsorción ósea y por lo tanto actividad de disminución de la concentración de calcio en sangre y actividad supresora de disminución de la masa ósea. Por lo tanto, el compuesto es valioso como un agente profiláctico

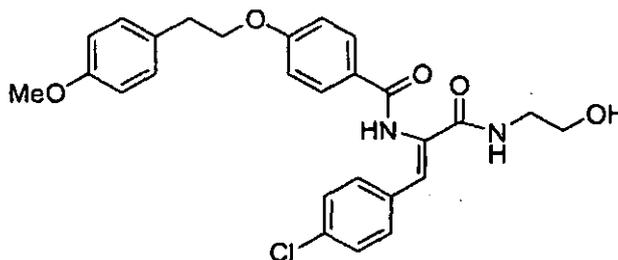
o terapéutico (en particular, agente terapéutico) para las enfermedades metabólicas óseas mencionadas anteriormente.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

Ejemplos

- 5 A continuación, se describirá la presente invención más detalladamente con referencia a ejemplos y ejemplos de ensayo, pero sin limitarse a los mismos.

(Ejemplo 1) *N*-((*Z*)-2-(4-Clorofenil)-1-[[2-(4-hidroxietil)amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-144)



- 10 (1a) *tert*-Butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina

Se añadieron cloruro de oxalilo (8,7 ml, 99,7 mmol) y varias gotas de *N,N*-dimetilformaldehído (de aquí en adelante, DMF) a una solución de diclorometano (40 ml) que contenía ácido 4-benciloxibenzoico (11,1 g, 48,6 mmol) bajo un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano (100 ml) y, a continuación, se añadieron clorhidrato de *tert*-butiléster de glicina (8,20 g, 48,9 mmol) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (21 ml, 120 mmol) a esto bajo un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas y luego se añadió agua a la misma para completar la reacción. Se extrajo la mezcla con diclorometano dos veces, y se combinaron y concentraron las capas orgánicas. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1 a 2:1, v/v), dando *tert*-butiléster de *N*-[4-(benciloxi)benzoil]glicina. Se disolvió todo el éster dado en metanol (165 ml) y, a esto, se añadió hidróxido de paladio al 20%-carbono (926 mg). Se agitó la mezcla vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y luego se concentró, dando 12,2 g del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, rendimiento: cuantitativo).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,54 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,70 (2H, d, J = 9 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 3,83 (2H, d, J = 6 Hz), 1,41 (9H, s).

- 25 (1b) *N*-{4-[2-(4-Metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina

Se añadió (tributilfosforaniliden)acetonitrilo (428 μl , 1,50 mmol) a una solución de tolueno (7 ml) que contenía *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (264 mg, 1,05 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) and 2-(4-metoxifenil)etanol (176 mg, 1,16 mmol). Se agitó la mezcla a 100°C durante 3,5 horas y luego se añadió agua a la misma. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo, 6:1, 4:1 y 3:1, v/v), dando una sustancia oleaginosa (358 mg). A una solución de diclorometano (1 ml) que contenía esta sustancia oleaginosa (358 mg, 0,929 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evaporó el disolvente. Se añadió diisopropiléter al residuo resultante para suspenderlo. Se recogió el precipitado producido mediante filtración y se lavó con diisopropiléter, dando 248 mg del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, rendimiento: 72%).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,50 (1H, s a), 8,67 (1H, t, J = 5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6 Hz), 3,89 (2H, d, J = 5 Hz), 3,72 (3H, s), 2,98 (2H, t, J = 6 Hz).

- 40 (1c) (4*Z*)-4-(4-Clorobenciliden)-2-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]fenil}-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona

Se agitó una mezcla de *N*-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg, 1,00 mmol) preparada en el Ejemplo 1 (1b), 4-clorobenzaldehído (148 mg, 1,05 mmol), acetato sódico (111 mg, 1,35 mmol) y anhídrido acético (467 μl , 5,00 mmol) a 120 °C durante 20 minutos y luego se añadió agua a la misma para completar la reacción. A continuación, de manera continua, se agitó la mezcla vigorosamente hasta que se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se recogió el precipitado depositado mediante filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó mediante calentamiento a presión reducida, dando 376 mg del compuesto del título (polvo amarillo, rendimiento: 87%).

De aquí en adelante, el compuesto obtenido en esta reacción de ciclación se denomina oxazolona.

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,11 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,09 (1H, s), 6,99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,08 (2H, t, $J = 7$ Hz).

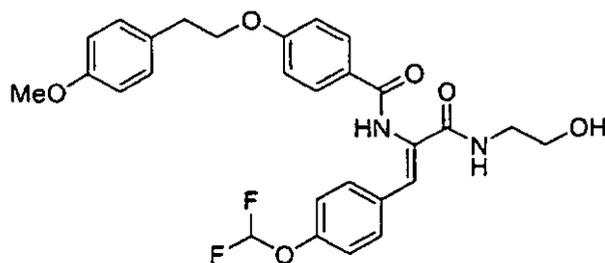
5 (1d) *N*-((*Z*)-2-(4-Clorofenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida

Se añadió 2-aminoetanol (18 μl , 0,30 mmol) a una solución de etanol (0,7 ml) que contenía (4*Z*)-4-(4-clorobencilideno)-2-[4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]fenil]-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona preparada en el Ejemplo 1 (1c) (108 mg, 0,25 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 3 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de capa fina para su separación (acetato de etilo:metanol, 30:1, v/v, desarrollada tres veces), dando 88 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco, rendimiento: 71%).

EM (BAR) m/z : 495 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,75 (1H, s a), 8,06 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7,94 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,14 (1H, s), 7,04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,63 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4,23 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,44 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,23 (2H, c, $J = 6$ Hz), 2,99 (2H, t, $J = 6$ Hz).

15 (Ejemplo 2) *N*-((*Z*)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-131)

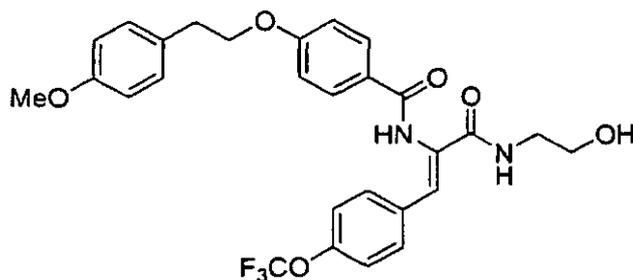


20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-(difluorometoxi)benzaldehído (139 μl), dando la oxazolona correspondiente (334 mg). A continuación, se realizó la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 121 mg de esta oxazolona, dando 114 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 527 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,89 (1H, s a), 7,77 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,00 (1H, s), 6,91 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,77 (1H, t, $J = 6$ Hz), 6,49 (1H, t, $J = 74$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,77 (2H, t, $J = 5$ Hz), 3,49 (2H, c, $J = 5$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz).

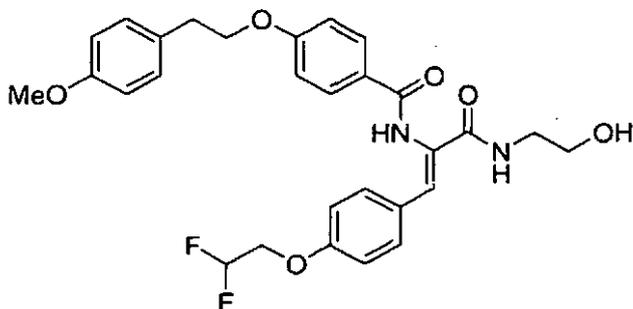
30 (Ejemplo 3) *N*-((*Z*)-1-[[2-(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-132)



35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (150 μl), dando la oxazolona correspondiente (366 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 160 mg de esta oxazolona, dando 126 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 139 a 141 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,80 (1H, s a), 8,08 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,64 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,64 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,23 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,73 (3H, s), 3,46 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,24 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,00 (2H, t, $J = 6$ Hz).

(Ejemplo 4) N-((Z)-2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-134)**(4a) 4-(2,2-Difluoroetoxi)benzaldehído**

- 5 Con referencia al documento (*J. Med. Chem.*, (1994), 37, 3977-3985), se añadió hidruro sódico (3,36 g, 55%, 77,1 mmol) a una solución de DMF (100 ml) que contenía 2,2-difluoroetanol (5,75 g, 70,1 mmol) durante 5 minutos bajo un flujo de gas de nitrógeno con un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos y luego se añadió a esta una solución de DMF (40 ml) que contenía 4-fluorobenzaldehído (9,56 g, 77,0 mmol) gota a gota durante 5 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se vertió en agua enfriada con hielo (500 ml). Se extrajo la mezcla resultante con éter:hexano (300 ml, 1:1, v/v) tres veces. Se lavó la capa orgánica extraída con agua (300 ml) tres veces y luego con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente, dando un producto en bruto. Se añadió una solución de mezcla de éter/hexano (20 ml, 1:10, v/v) al producto en bruto y se retiró el líquido sobrenadante. Este procedimiento se repitió un total de cuatro veces para lavar los cristales, dando 10,1 g del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, 15 rendimiento: 77%).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,92 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 6,13 (1H, tt, J = 55 Hz, 4 Hz), 4,27 (2H, td, J = 13 Hz, 4 Hz).

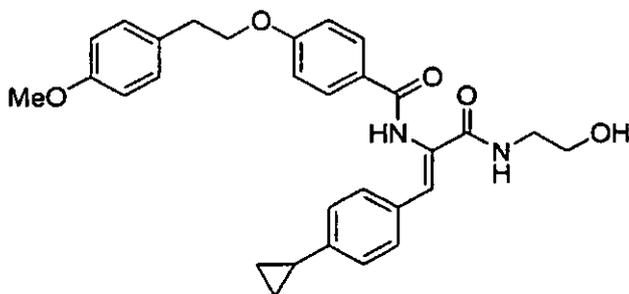
(4b) N-((Z)-2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida

- 20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando N-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (196 mg) preparado en el Ejemplo 4 (4a), dando la oxazolona correspondiente (306 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 158 mg de esta oxazolona, dando 144 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 172 a 174 °C;

- 25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,69 (1H, s a), 7,96 (2H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, t, J = 5 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7 Hz), 7,20 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 7 Hz), 6,36 (1H, tt, J = 55 Hz, 3 Hz), 4,63 (1H, t, J = 7 Hz), 4,30 (2H, td, J = 14 Hz, 3 Hz), 4,23 (2H, t, J = 7 Hz), 3,73 (3H, s), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo5)

- 30 **N-((Z)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-138)**

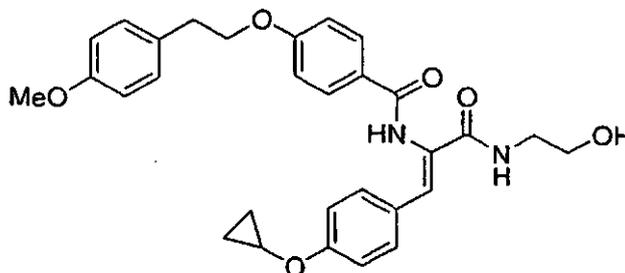


- 35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando N-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-ciclopropilbenzaldehído (que es el compuesto divulgado en *Tetrahedron Lett.*, (2002), 43, 6987-6990, 154 mg), dando la oxazolona correspondiente (300 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 154 mg de esta oxazolona, dando 155 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 501 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,79 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,71 (1H, s a), 7,28 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,02 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,65 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,78 (2H, t, $J = 5$ Hz), 3,50 (2H, c, $J = 5$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,89-1,83 (1H, m), 1,01-0,96 (2H, m), 0,71-0,67 (2H, m).

5 **(Ejemplo 6) *N*-((*Z*)-2-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-130)**



(6a) 1-Bromo-4-(2-cloroetoxi)benceno

10 Con referencia al documento (*J. Org. Chem.*, (2002), 67, 1093-1101), se añadió carbonato potásico (83,0 g, 600 mmol) a una solución de DMF (500 ml) que contenía 4-bromofenol (50,4 g, 291 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y luego se añadió 2-cloroetil 4-metilbencenosulfonato (70,2 g, 299 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla a 50 °C durante 24 horas. Se enfrió la solución de reacción hasta 10 °C y se añadió agua (500 ml) a la misma, haciendo precipitar un sólido de color blanco. Se recogió este sólido blanco mediante filtración, se lavó con agua (500 ml) y se secó a 50 °C a presión reducida, dando 58,6 g del compuesto del título (rendimiento: 86%). p.f.: 54 a 56 °C;

15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,39 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,20 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,80 (2H, t, $J = 6$ Hz).

(6b) 1-Bromo-4-(viniloxi)benceno

20 Se añadió *tert*-butoxipotasio (33,7 g, 300 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (de aquí en adelante, THF) (250 ml) que contenía 1-bromo-4-(2-cloroetoxi)benceno (58,6 g, 249 mmol) preparado en el Ejemplo 6 (6a) durante 10 minutos a -10 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 21 horas y se añadió agua (500 ml) a la misma. Se extrajo la mezcla resultante con *tert*-butiléter de metilo (200 ml, 150 ml) dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (100 ml) dos veces y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo resultante en hexano (100 ml) y se retiró la sustancia insoluble precipitada mediante filtración. Luego se lavó la sustancia insoluble con hexano (5 ml) cinco veces. Se combinaron los filtrados, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano), dando 39,0 g del compuesto del título (aceite incoloro; rendimiento: 79%).

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,43 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 14$ Hz, 6 Hz), 4,78 (1H, dd, $J = 14$ Hz, 2 Hz), 4,47 (1H, dd, $J = 6$ Hz, 2 Hz).

30 (6c) 4-(Ciclopropiloxi)benzaldehído

Con referencia al documento (*Tetrahedron Lett.*, (1998), 39, 8621-8624), se llevó a cabo la siguiente ciclopropanización. Se añadió cinc dietílico (solución en hexano 1,0 M, 250 ml, 250 mmol) a diclorometano (250 ml) y, a esto, se añadió una solución de diclorometano (120 ml) que contenía ácido trifluoroacético (19,2 ml, 249 mmol) bajo un enfriamiento con hielo durante 100 minutos. Se agitó la mezcla además durante 1 hora. A continuación, se añadió una solución de diclorometano (100 ml) que contenía cloroyodometano (20,1 ml, 250 mmol) a la misma bajo un enfriamiento con hielo durante 40 minutos, y a esta, se añadió además una solución de diclorometano (120 ml) que contenía 1-bromo-4-(viniloxi)benceno (32,8 g, 165 mmol) preparado en el Ejemplo 6 (6b) a la misma temperatura durante 20 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico 0,1 N (400 ml) a la solución de reacción. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se filtró a través de Celite y se lavó con hexano (200 ml). Se combinaron el filtrado y la solución de lavado de hexano. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 0,1 N (100 ml) y luego con salmuera saturada (100 ml) que contenía aproximadamente 1 g de sulfito de sodio dos veces. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente, dando 36,0 g de 1-bromo-4-(ciclopropiloxi)benceno (aceite amarillo).

45 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,37 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3,72-3,68 (1H, m), 0,79-0,73 (4H, m).

A una solución de THF (350 ml) que contenía este producto en bruto (36,0 g, 165 mmol), se añadió *n*-butil-litio (116 ml, solución de hexano 1,56 M, 181 mmol) a -66 °C durante 40 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, se añadió DMF (23,6 g, 323 mmol) gota a gota a la solución de

reacción durante 12 minutos. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y se dejó reposando a temperatura ambiente durante una noche, para añadir después una solución acuosa de cloruro de amonio saturado (150 ml) gota a gota a la misma durante 5 minutos. Se separó la capa orgánica y se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Se combinó la solución de lavado y se extrajo con hexano (200 ml). Se combinaron todas las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1, v/v), dando 23,3 g del compuesto del título (aceite amarillo claro, rendimiento: 87%).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,87 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 3,83-3,79 (1H, m), 0,87-0,81 (4H, m).

(6d) *N*-{(Z)-2-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida

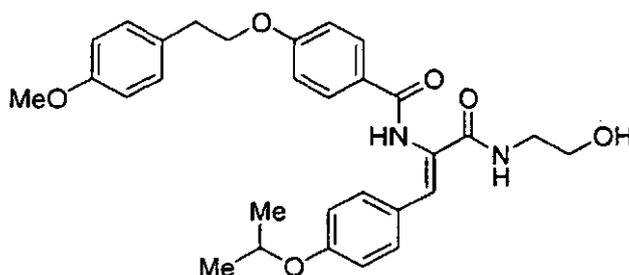
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-(ciclopropiloxi)benzaldehído (170 mg) preparado en el Ejemplo 6 (6c), dando la oxazolona correspondiente (304 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 159 mg de esta oxazolona, dando 159 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 517 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,81 (2H, d, J = 9 Hz), 7,68 (1H, s a), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz), 7,10 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8 Hz), 6,64 (1H, t, J = 6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 7 Hz), 3,80 (3H, s), 3,78 (2H, t, J = 5 Hz), 3,71 (1H, sept, J = 3 Hz), 3,51 (2H, c, J = 5 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 0,78-0,75 (4H, m).

(Ejemplo7)

N-{(Z)-1-[[2-(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-129)



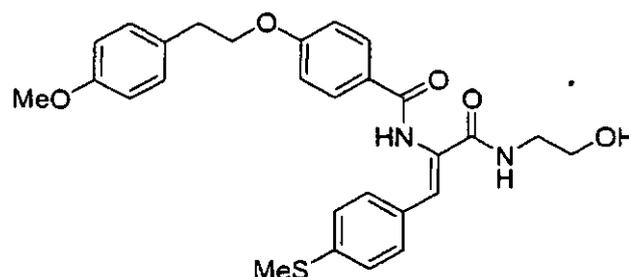
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (248 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-isopropoxibenzaldehído (131 μl), dando la oxazolona correspondiente (227 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 122 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 519 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,67 (1H, s a), 7,97 (2H, d, J = 8 Hz), 7,89 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 4,64-4,58 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 7 Hz), 3,73 (3H, s), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo8)

N-{(Z)-1-[[2-(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(metiltio)fenil]vinil}-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-141)



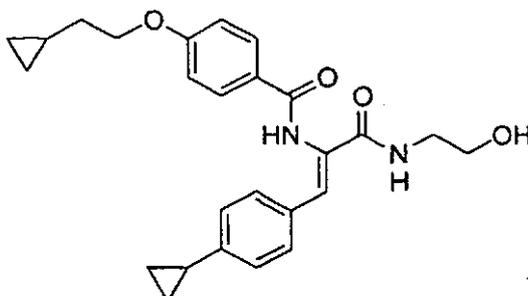
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 1 (1b) y 4-(metiltio)benzaldehído (140 μl), dando la oxazolona correspondiente (342 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 156 mg de esta oxazolona, dando 134 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 61 a 63 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,79-7,78 (3H, m), 7,30 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,02 (1H, s), 6,92 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,70 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,77 (2H, t, $J = 5$ Hz), 3,50 (2H, c, $J = 5$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,45 (3H, s).

5

(Ejemplo 9) 4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil)vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-68)



(9a) Ácido 4-(2-ciclopropiletoxi)benzoico

10 Se disolvieron 4-hidroxibenzoato de metilo (8,83 g, 58,0 mmol), 2-ciclopropiletanol (5,13 g, 59,6 mmol) y trifenilfosfina (15,7 g, 59,9 mmol) en THF (250 ml). A continuación, se añadió azodicarboxilato dietílico (29,8 ml, solución de tolueno al 40%, 59,6 mmol) a la misma bajo un enfriamiento con hielo mientras se agitaba. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y luego se añadió agua (200 ml) a la solución de reacción. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo resultante en éter dietílico. Se retiró el precipitado producido mediante filtración y se evaporó el éter dietílico. Se repitió este procedimiento de filtración dos veces y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 20:1, v/v), dando una sustancia oleaginosa (13,2 g). Se disolvió toda esta sustancia oleaginosa en etanol (200 ml) y, a esto, se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (60 ml, 120 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 50 minutos y luego se añadió ácido clorhídrico al 10% (40 ml) a la misma bajo un enfriamiento con hielo. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo dos veces. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente. Se suspendió el residuo resultante en diisopropiléter, y se recogió el precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida, dando 9,28 g del compuesto del título (polvo, rendimiento: 78%).

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,6 (1H, s), 7,88 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,64 (2H, c, $J = 7$ Hz), 0,88-0,79 (1H, m), 0,46-0,42 (2H, m), 0,15-0,11 (2H, m).

(9b) N-[4-(2-Ciclopropiletoxi)benzoil]glicina

30 Se añadieron cloruro de oxalilo (8,64 ml, 99,0 mmol) y una gota de DMF a una solución de diclorometano (30 ml) que contenía ácido 4-(2-ciclopropiletoxi)benzoico (9,28 g, 45,0 mmol) preparado en el Ejemplo 9 (9a) bajo un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,75 horas y se evaporó el disolvente. A continuación, se suspendió el residuo resultante en THF (3 ml). Se añadió esta suspensión gota a gota a una solución acuosa de THF al 50% (120 ml) que contenía glicina (4,41 g, 58,7 mmol) y trietilamina (15,7 ml, 112 mmol) bajo un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se añadió ácido clorhídrico al 10% (40 ml) a la misma bajo un enfriamiento con hielo. Se recogió el precipitado producido mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante calentamiento a presión reducida, dando 11,4 g del compuesto del título (polvo, rendimiento: 97%).

35 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 12,5 (1H, s a), 8,64 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 7,81 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,88 (2H, d, $J = 6$ Hz), 1,63 (2H, c, $J = 7$ Hz), 0,88-0,78 (1H, m), 0,46-0,42 (2H, m), 0,15-0,11 (2H, m).

(9c) (4Z)-4-(4-Ciclopropilbenciliden)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)fenil]-1,3-oxazol-5(4H)-ona

40

Se agitó una mezcla de *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (184 mg, 0,699 mmol) preparada en el Ejemplo 9 (9b), 4-ciclopropilbenzaldehído (113 mg, 0,769 mmol) preparado en el Ejemplo 5, acetato sódico (75 mg, 0,909 mmol) y anhídrido acético (660 μ l, 6,99 mmol) a 120 °C durante 30 minutos, y luego se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron hexano (2 ml) y agua (4 ml) al producto solidificado resultante, que se lavó mediante vibración ultrasónica. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó mediante calentamiento a presión reducida, dando 196 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 74%).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,12 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,10 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,15 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,99-1,93 (1H, m), 1,73 (2H, c, $J = 6$ Hz), 1,10-1,05 (2H, m), 0,93-0,83 (1H, m), 0,83-0,79 (2H, m), 0,55-0,50 (2H, m), 0,17-0,14 (2H, m).

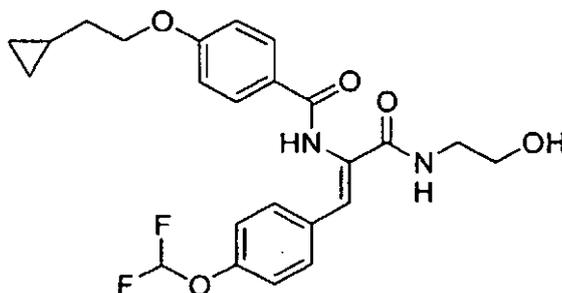
(9d) 4-(2-Ciclopropiletoxi)-*N*-((*Z*)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil}vinil}benzamida

Se añadió 2-aminoetanol (20 μ l, 0,33 mmol) a una solución de etanol (1,6 ml) que contenía (4*Z*)-4-(4-ciclopropilbenciliden)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)fenil]-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona (95 mg, 0,25 mmol) preparada en el Ejemplo 9 (9c). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora y luego se retiró el disolvente. Se lavó el residuo con hexano:acetato de etilo (3:1, v/v). Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida, dando 95 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 86%).
p.f.: 195 a 200 °C (desc.)

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,67 (1H, s a), 7,95-7,91 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,15 (1H, s a), 7,02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,62 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,43 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,22 (2H, c, $J = 6$ Hz), 1,90-1,83 (1H, m), 1,65 (2H, c, $J = 7$ Hz), 0,95-0,91 (2H, m), 0,89-0,80 (1H, m), 0,68-0,64 (2H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo10)

4-(2-Ciclopropiletoxi)-*N*-((*Z*)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil}vinil}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-61)

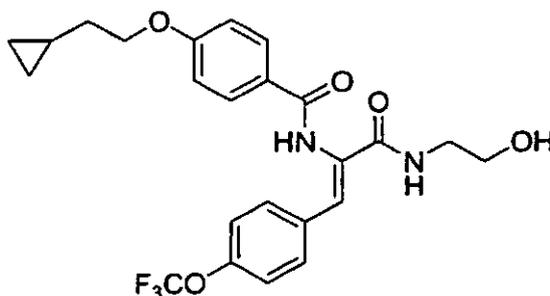


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(difluorometoxi)benzaldehído (83 μ l), dando la oxazolona correspondiente (188 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 90 mg de esta oxazolona, dando 76 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 153 a 155 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,72 (1H, s a), 8,00 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 74$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,12 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,62 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,43 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,22 (2H, c, $J = 6$ Hz), 1,64 (2H, c, $J = 7$ Hz), 0,88-0,81 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo11)

4-(2-Ciclopropiletoxi)-*N*-((*Z*)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-62)



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (150 mg)

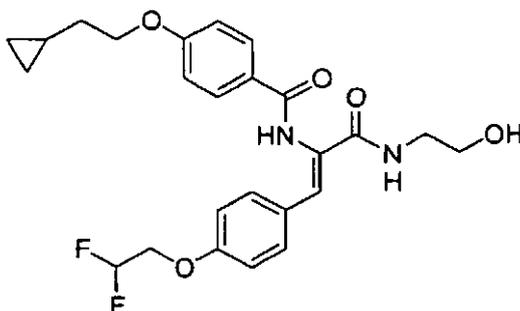
preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (90 µl), dando la oxazolona correspondiente (176 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 80 mg de esta oxazolona, dando 74 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 142 a 144 °C;

- 5 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,75 (1H, s a), 8,04 (1H, t, J = 6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s a), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 1,64 (2H, c, J = 7 Hz), 0,89-0,79 (1H, m), 0,47-0,42 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo12)

- 10 **4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-64)**



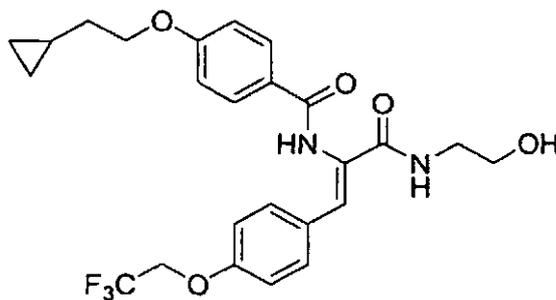
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando N-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (212 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (170 mg) preparado en el Ejemplo 4 (4a), dando la oxazolona correspondiente (281 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 164 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

EM (BAR) m/z: 475 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,69 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,94 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz), 7,20 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 6,36 (1H, tt, J = 54 Hz, 3 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5 Hz), 4,31 (2H, td, J = 14 Hz, 3 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,65 (2H, c, J = 7 Hz), 0,89-0,81 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo13)

- 20 **4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-((Z)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-65)**



25

(13a) 4-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzaldehído

Se suspendió hidruro de sodio (787 mg, 55%, 18,0 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de DMF (5 ml) que contenía 4-hidroxibenzaldehído (2,00 g, 16,4 mmol) gota a gota a la misma durante 5 minutos a temperatura ambiente. Inmediatamente después de la adición, precipitó una sustancia insoluble de color amarillo claro. Después de 5 minutos, se añadió una solución de DMF (5 ml) que contenía 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (4,00 g, 17,2 mmol) gota a gota a la misma, dando una solución marrón. Se agitó esta solución marrón a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml) a la misma. Se separó la capa orgánica, luego se lavó con agua (50 ml) cinco veces, con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (50 ml) tres veces y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente, dando un producto en bruto. Este producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, v/v), dando 1,40 g del compuesto del título (aceite amarillo claro rendimiento: 42%).

- 30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,94 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 4,44 (2H, c, J = 8 Hz).

40

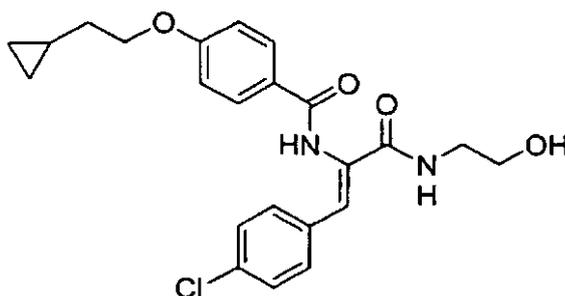
(13b) 4-(2-Ciclopropiletoxi)-*N*-{(Z)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil}-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]vinil}benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (128 mg) preparado en el Ejemplo 13 (13a), dando la oxazolona correspondiente (215 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 96 mg de esta oxazolona, dando 65 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 173 a 175 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,66 (1H, s a), 7,96-7,92 (3H, m), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 4,74 (2H, c, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 1,64 (2H, c, J = 7 Hz), 0,88-0,81 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo 14) *N*-{(Z)-2-(4-Clorofenil)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil}vinil}-4-(2-ciclopropiletoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-109)

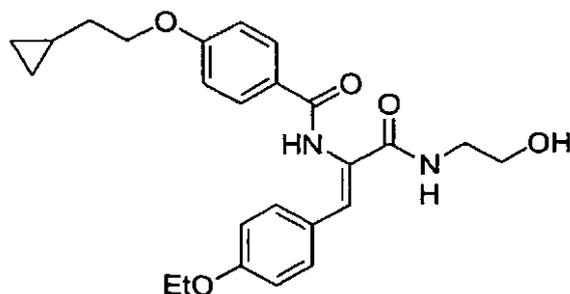


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (213 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-clorobenzaldehído (131 mg), dando la oxazolona correspondiente (288 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 56 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 143 a 145 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,75 (1H, s), 8,06 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 4,64 (1H, t, J = 5 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,65 (2H, c, J = 6 Hz), 0,88-0,81 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo 15) 4-(2-Ciclopropiletoxi)-*N*-{(Z)-2-(4-etoxifenil)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil}vinil}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-58)



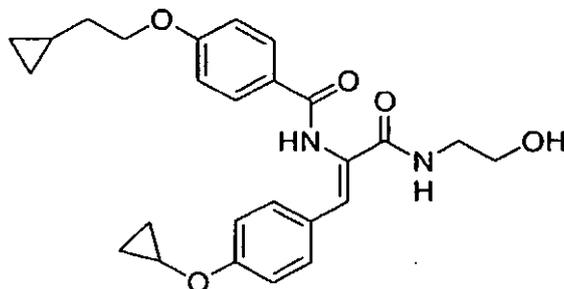
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (210 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-etoxibenzaldehído (122 μl), dando la oxazolona correspondiente (180 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 154 mg del compuesto del título (amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 439 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,64 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,87 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9 Hz), 4,61 (1H, t, J = 6 Hz), 4,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,99 (2H, c, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 1,65 (2H, c, J = 7 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 0,88-0,81 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo16)

4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}vinil)benzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-60)



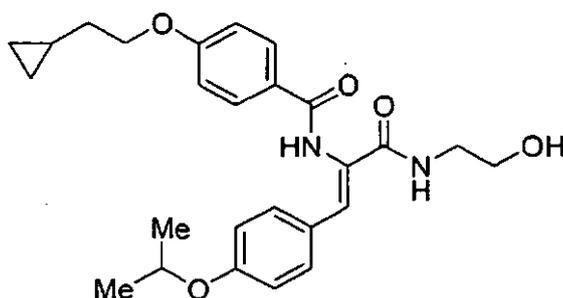
5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (263 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(ciclopropiloxi)benzaldehído (170 mg) preparado en el Ejemplo 6 (6c), dando la oxazolona correspondiente (235 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 156 mg de esta oxazolona, dando 157 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 132 a 134 °C;

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,88 (1H, s a), 7,82 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,06 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8 Hz), 6,79 (1H, t a, J = 6 Hz), 4,08 (2H, t, J = 6 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5 Hz), 3,70 (1 H, sept, J = 3 Hz), 3,47 (2H, c, J = 5 Hz), 1,71 (2H, c, J = 6 Hz), 0,89-0,82 (1H, m), 0,78-0,73 (4H, m), 0,52-0,49 (2H, m), 0,15-0,12 (2H, m).

(Ejemplo17)

15 **4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-((Z)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}-2-(4-isopropoxifenil)vinil)benzamida**
(Compuesto ejemplar N° 1-59)



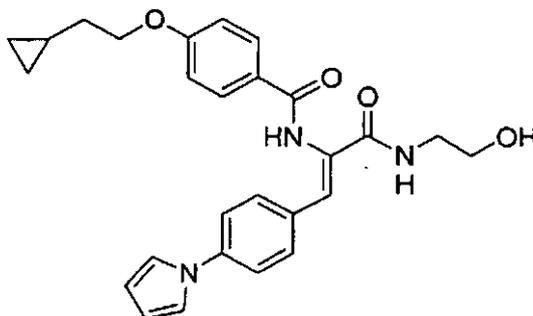
20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (211 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-isopropoxibenzaldehído (139 µl), dando la oxazolona correspondiente (188 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 90,0 mg del compuesto del título (blanco amorfo).

EM (BAR) m/z: 453 [M + H]⁺;

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,67 (1H, s a), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,05 (2H d, J = 9 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9 Hz), 4,65-4,59 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 7 Hz), 3,41 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 1,65 (2H, c, J = 7 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz), 0,88-0,82 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo18)

4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-{(Z)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]vinil}benzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-72)



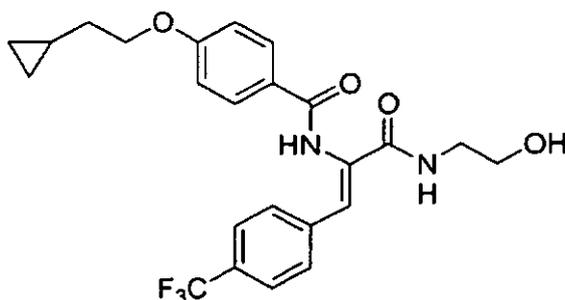
5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (212 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(1*H*-pirrol-1-il)benzaldehído (153 mg), dando la oxazolona correspondiente (328 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 113 mg del compuesto del título (blanco amorfo).

EM (BAR) *m/z*: 460 [M + H]⁺;

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,78 (1H, s), 8,03-7,98 (3H, m), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42-7,41 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8 Hz), 6,26-6,25 (2H, m), 4,65 (1H, t, J = 6 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz), 1,65 (2H, c, J = 6 Hz), 0,88-0,82 (1H, m), 0,48-0,43 (2H, m), 0,16-0,14 (2H, m).

(Ejemplo19)

15 **4-(2-Ciclopropiletoxi)-N-{(Z)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}benzamida**
(Compuesto ejemplar N° 1-69)



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]glicina (212 mg) preparada en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (122 μl), dando la oxazolona correspondiente (235 mg).

20 A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 163 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 174 a 176 °C;

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,80 (1H, s), 8,13 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5 Hz), 4,10 (2H, t, J = 7 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,64 (2H, c, J = 7 Hz), 0,87-0,81 (1H, m), 0,47-0,42 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

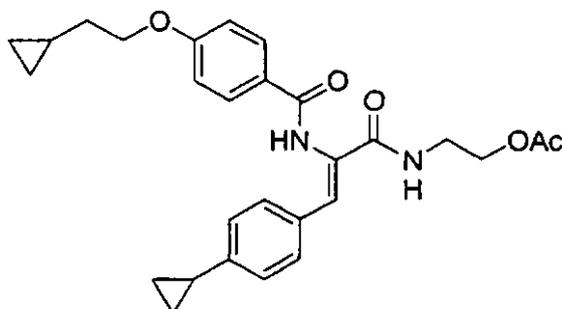
30

(Ejemplo20)

2-[[2(Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-oyl]amino]etil

Acetato
de
(Compuesto

ejemplar N° 3-112)

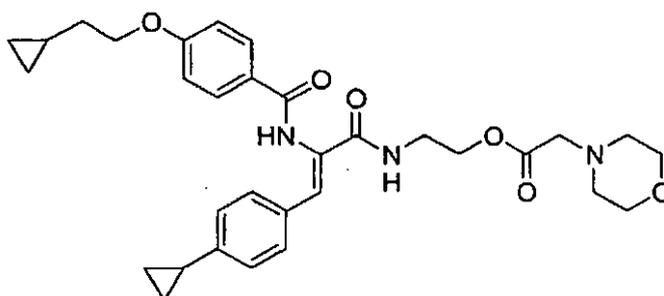


5 Se añadieron cloruro de acetilo (97,0 μ l, 1,36 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (287 mg, 2,56 mmol) a una solución de diclorometano (2 ml) que contenía 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[[2-hidroxietil]amino]carbonil)vinil)benzamida (197 mg, 0,453 mmol) preparada en el Ejemplo 9 (9d). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se añadió agua a la misma para completar la reacción. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se concentró la capa orgánica.

10 El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:3, v/v), dando 146 mg del compuesto del título (polvo blanco rendimiento: 68%).
p.f.: 80 a 82 °C;
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (1H, s a), 7,28 (2H, d, J = 8 Hz), 7,04 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 6,73 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5 Hz),
15 4,08 (2H, t, J = 7 Hz), 3,60 (2H, c, J = 5 Hz), 2,03 (3H, s), 1,89-1,82 (1H, m), 1,70 (2H, c, J = 7 Hz), 1,00-0,96 (2H, m), 0,90-0,84 (1H, m), 0,71-0,67 (2H, m), 0,53-0,48 (2H, m), 0,16-0,12 (2H, m).

(Ejemplo**21)****Acetato****de**

2-[[2(Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-oyl]amino]etil-morfolin-4-ilo
(Compuesto ejemplar N° 3-116)



20 De acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento (*J. Med. Chem.*, (1994), 37, 4538-4554), se sintetizaron 73 mg del compuesto del título (blanco amorfo, rendimiento: 16%), usando 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-((Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[[2-hidroxietil]amino]carbonil)vinil)benzamida (355 mg, 0,817 mmol) preparada en el Ejemplo 9 (9d).

25 EM (IEN) m/z: 562 [M + H] $^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,71 (1H, s), 8,13 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8H), 7,13 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8 Hz), 4,13-4,09 (4H, m), 3,56-3,54 (4H, m), 3,41-3,38 (2H, m), 3,19 (2H, s), 2,48-2,47 (4H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 1,65 (2H, c, J = 6 Hz), 0,94-0,93 (2H, m), 0,87-0,82 (1H, m), 0,68-0,65 (2H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,15-0,14 (2H, m).

30

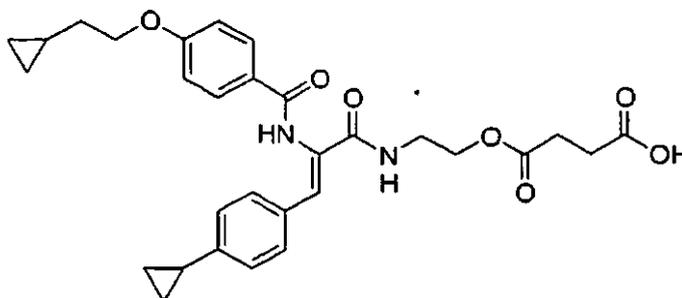
35

(Ejemplo22)

2-[[[(2Z)-2-[[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-oi]amino]etilo

de Succinato (Compuesto

ejemplar N° 3-117)

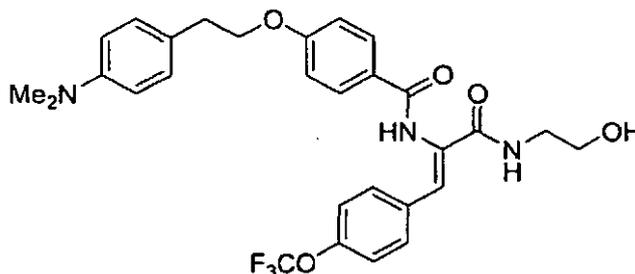


5 De acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento (*Tetrahedron Lett.*, (1989), 30, 5045-5048), se sintetizaron 198 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 88%), usando 4-(2-ciclopropiletoxi)-*N*-((*Z*)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[[[(2-hidroxi)etilo]amino]carbonil]vinil)benzamida (182 mg, 0,817 mmol) preparada en el Ejemplo 9 (9d).
p.f.: 118 °C (desc.)

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,22 (1H, s), 9,71 (1H, s), 8,15 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6 Hz), 3,38 (2H, c, J = 6 Hz), 2,52-2,46 (4H, m), 1,90-1,85 (1H, m), 1,65 (2H, c, J = 7 Hz), 0,95-0,92 (2H, m), 0,89-0,81 (1H, m), 0,68-0,64 (2H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,16-0,13 (2H, m).

(Ejemplo23)

15 **4-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etoxi}-*N*-{[(*Z*)-1-[[[(2-hidroxi)etilo]amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benz amida (Compuesto ejemplar N° 1-166)**



(23a) Ácido 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoico

20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9a), usando 2-[4-(dimetilamino)fenil]etanol (567 mg, 3,43 mmol), dando 567 mg del compuesto del título (polvo, rendimiento: 63%).

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,56 (1H, s a), 7,84 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 6,66 (2H, d, J = 9 Hz), 4,16 (2H, t, J = 7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7 Hz), 2,84 (6H, s).

(23b) *N*-4-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil]glicina

25 Se añadieron *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (388 μl , 2,23 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinó (615 mg, 2,22 mmol) a una solución de etanol (10 ml) que contenía ácido 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoico (567 mg, 1,99 mmol) preparado en el Ejemplo 23 (23a) y clorhidrato de metiléster de glicina (280 mg, 2,23 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado a la misma para completar la reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo dos veces y se secaron las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 1:1 a 2:5, v/v), dando un compuesto oleaginoso. A una solución de etanol (6 ml) que contenía el compuesto resultante, se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1,60 ml, 3,20 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 40 minutos y luego se añadió ácido clorhídrico al 10% (3,5 ml) a la misma bajo un enfriamiento con hielo. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente, dando 395 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 58%)

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,50 (1H, s a), 8,65 (1H, t a, J = 6 Hz),

7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 6,66 (2H, d, J = 9 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7 Hz), 3,87 (2H, d, J = 6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7 Hz), 2,84 (6H, s).

(23c) (4Z)-2-(4-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etoxi}fenil)-4-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]-1,3-oxazol-5(4H)-ona

5 Se agitó una mezcla de *N*-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil)glicina (241 mg, 0,676 mmol) preparada en el Ejemplo 23 (23b), 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (106 μ l, 0,742 mmol), acetato sódico (83,9 mg, 1,02 mmol) y anhídrido acético (319 μ l, 3,38 mmol) a 120 °C durante 15 minutos, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado, hexano y etanol al producto solidificado resultante que se lavó mediante vibración ultrasónica. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó mediante calentamiento a presión reducida, dando 234 mg del compuesto del título (sólido naranja, rendimiento: 70%).

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,25 (2H, d, J = 9 Hz), 8,11 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz), 2,94 (6H, s).

(23d)

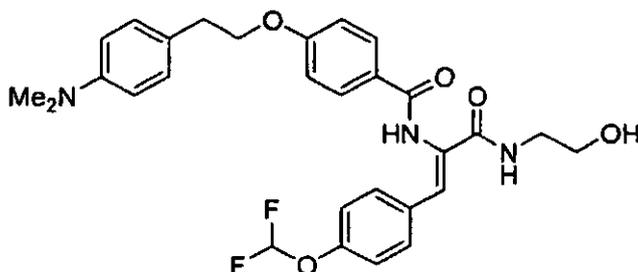
4-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etoxi}-*N*-{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida

15 Se añadió 2-aminoetanol (57 μ l, 0,944 mmol) a una solución de etanol (0,5 ml) que contenía (4Z)-2-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}fenil)-4-[4-(trifluorometoxi)bencilideno]-1,3-oxazol-5(4H)-ona (234 mg, 0,471 mmol) preparada en el Ejemplo 23 (23c). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 2,5 horas y luego se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol, 50:1, v/v), dando 167 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco, rendimiento: 64%).

20 EM (BAR) m/z : 558 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,79 (1H, s), 8,07 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 6,69 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64 (1H, t, J = 5 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7 Hz), 2,85 (6H, s).

25 **(Ejemplo 24) *N*-{(Z)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil}vinil}-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-165)**



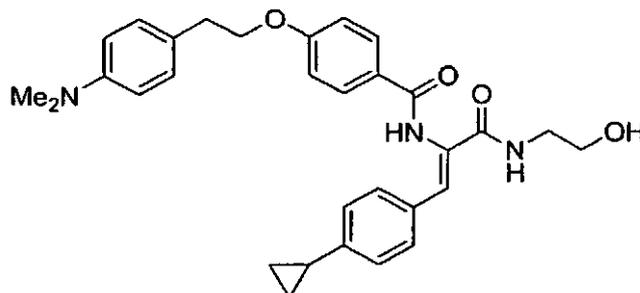
30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23c), usando *N*-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil)glicina (230 mg) preparada en el Ejemplo 23 (23b) y 4-(difluorometoxi)benzaldehído (93,8 μ l), dando la oxazolona correspondiente (387 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23d), usando toda esta oxazolona, dando 247 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

35 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,73 (1H, s), 8,02 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,58 (2H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, t, J = 74 Hz), 7,18 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 6,69 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7 Hz), 2,85 (6H, s).

40

(Ejemplo 25) *N*-((*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-172)

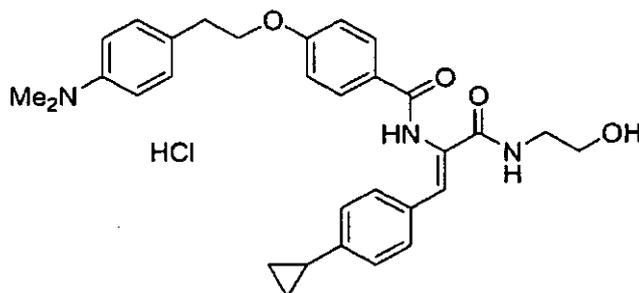


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23c), usando *N*-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil]glicina (324 mg) preparada en el Ejemplo 23 (23b) y 4-ciclopropilbenzaldehído (170 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (360 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23d), usando toda esta oxazolona, dando 293 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 514 $[M + H]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,69 (1H, s), 7,97-7,93 (3H, m), 7,41 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,15 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,63 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,20 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,43 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,22 (2H, c, $J = 6$ Hz), 2,94 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,86 (6H, s), 1,90-1,84 (1H, m), 0,95-0,91 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

(Ejemplo 26) Clorhidrato de *N*-((*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-172)



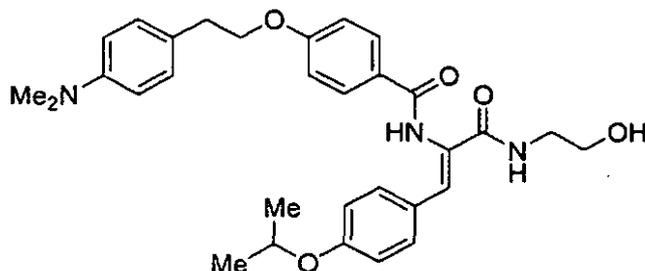
Se añadió una solución de mezcla de una solución de ácido clorhídrico 4 N y acetato de etilo (97 μ l, 0,388 mmol) y metanol (680 ml) a una solución de metanol (3 ml) que contenía *N*-((*Z*)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida (133 mg, 0,259 mmol) preparada en el Ejemplo 25. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se secó, dando 150 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

Análisis elemental (%), como $C_{31}H_{35}N_3O_4H \cdot HCl \cdot 3/2H_2O$:

Valor teórico: C, 64,52; H, 6,81; N, 7,28; Cl, 6,14;

Valor medido: C, 64,47; H, 6,86; N, 6,82; Cl, 5,75.

(Ejemplo 27) 4-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etoxi}-*N*-[(*Z*)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-163)



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23c), usando *N*-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil]glicina (255 mg) preparada en el Ejemplo 23 (23b) y 4-(isopropoxi)benzaldehído (174 mg), dando la oxazolona correspondiente (189 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23d), usando

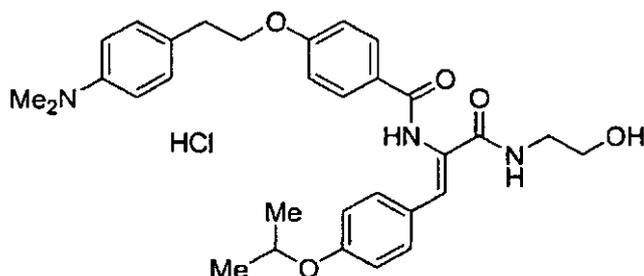
185 mg de esta oxazolona, dando 89 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 532 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,63 (1H, s a), 7,94 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 6,67 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7 Hz), 2,85 (6H, s), 1,22 (6H, d, J = 6 Hz).

5

(Ejemplo 28) Clorhidrato de 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}-N-[(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonyl]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-163)



10 Se añadió una solución de mezcla de una solución de ácido clorhídrico 4 N y acetato de etilo (27 µl, 0,108 mmol) y metanol (186 µl) a una solución de metanol (1 ml) que contenía 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}-N-[(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonyl]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (37,7 mg, 0,071 mmol) preparada en el Ejemplo 27. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se secó, dando 42,3 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 99%). p.f.: 103 a 105 °C;

15

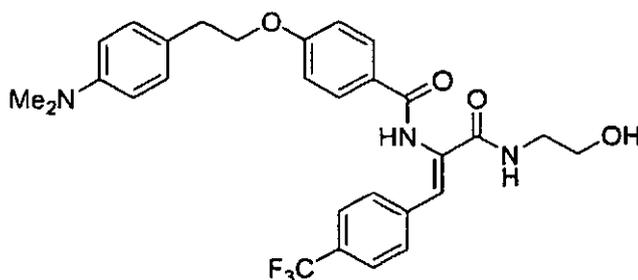
Análisis elemental (%), como C₃₁H₃₇N₃O₅·HCl·2H₂O:

Valor teórico: C, 61,63; H, 7,01; N, 6,96; Cl, 5,87;

Valor medido: C, 61,62; H, 6,74; N, 6,93; Cl, 5,67.

(Ejemplo 29) 4-{2-[4-(Dimetilamino)fenil]etoxi}-N-[(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonyl]-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-173)

20



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23c), usando N-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil)glicina (202 mg) preparada en el Ejemplo 23 (23b) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (90,6 µl), dando la oxazolona correspondiente (241 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23d), usando toda esta oxazolona, dando 165 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

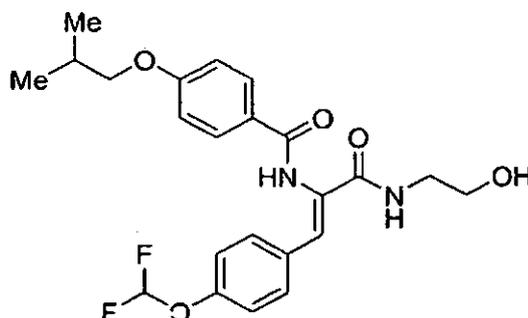
25

EM (BAR) m/z: 542 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,84 (1H, s), 8,16 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70 (4H, s), 7,16 (1H, s), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8 Hz), 4,65 (1H, t, J = 5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 7 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7 Hz), 2,85 (6H, s).

30

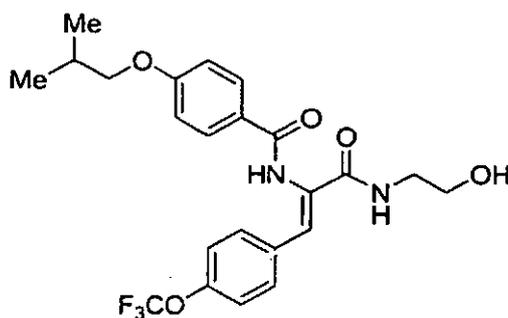
35

(Ejemplo 30) *N*-((*Z*)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}vinil)-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-4)**(30a) *N*-(4-Isobutoxibenzoil)glicina**

- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9b), usando ácido 4-isobutoxibenzoico (55,0 g, 283 mmol) preparado de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento (*J. Am. Chem. Soc.*, 61, 3050 (1939)), dando 50,2 g del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, rendimiento: 71%).
p.f.: 140 a 142 °C

(30b) *N*-((*Z*)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}vinil)-4-isobutoxibenzamida

- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (184 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(difluorometoxi)benzaldehído (165 mg), dando 195 mg de la oxazolona correspondiente. A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 99 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 75 a 78 °C;
- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,17 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,97 (1H, t a, J = 5 Hz), 6,94 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9 Hz), 6,47 (1H, t, J = 74 Hz), 3,75 (2H, d, J = 7 Hz), 3,73-3,72 (2H, m), 3,44 (2H, c, J = 5 Hz), 3,26 (1H, s a), 2,10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

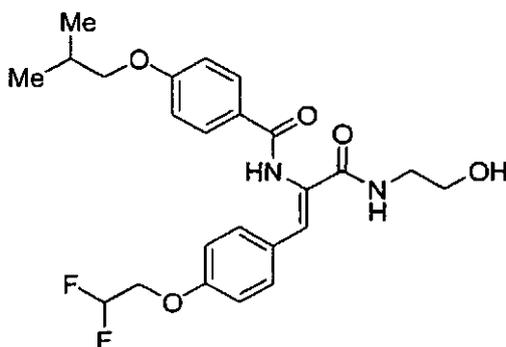
(Ejemplo 31) *N*-((*Z*)-1-[[2-Hidroxietyl]amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-5)

- 25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (539 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (351 μl), dando la oxazolona correspondiente (659 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 106 mg de esta oxazolona, dando 58 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 170 a 171 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,76 (3H, d a, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 9 Hz), 6,68 (1H, t a, J = 6 Hz), 3,78 (2H, s a), 3,76 (2H, d, J = 7 Hz), 3,51 (2H, c, J = 5 Hz), 2,97 (1H, s a), 2,11 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

30

(Ejemplo 32) *N*-((*Z*)-2-[4-(2,2-Difluoroetoxi)fenil]-1-[[2-(hidroxietil)amino]carbonil]vinil)-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-7)



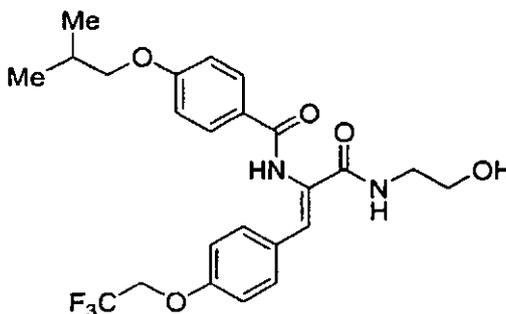
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (184 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (150 mg) preparado en el Ejemplo 4 (4a), dando la oxazolona correspondiente (256 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 122 mg de esta oxazolona, dando 63 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 150 a 151 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,66 (1H, s a), 7,97-7,90 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 6,34 (1H, tt, J = 54 Hz, 4 Hz), 4,62 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,29 (2H, td, J = 15 Hz, 3 Hz), 3,83 (2H, d, J = 6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 2,04 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,00 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo33)

***N*-((*Z*)-1-[[2-(Hidroxietil)amino]carbonil]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]vinil)-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-8)**

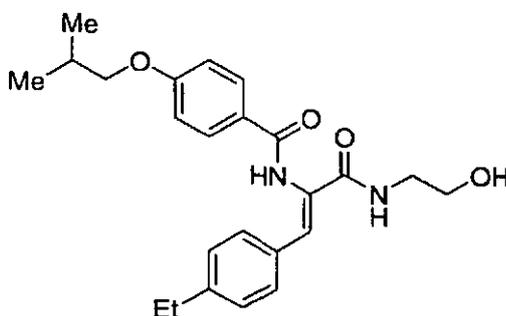


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (500 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (447 mg) preparado en el Ejemplo 13 (13a), dando la oxazolona correspondiente (592 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 100 mg de esta oxazolona, dando 85 mg del compuesto del título (sólido blanco).

p.f.: 176 a 178 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, s a), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 9 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9 Hz), 6,66 (1H, s a), 4,33 (2H, c, J = 8 Hz), 3,80-3,76 (4H, m), 3,52 (2H, c, J = 5 Hz), 2,10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,05 (6H, d J = 7 Hz).

(Ejemplo 34) *N*-((*Z*)-2-(4-Etilfenil)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil)vinil]-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-10)

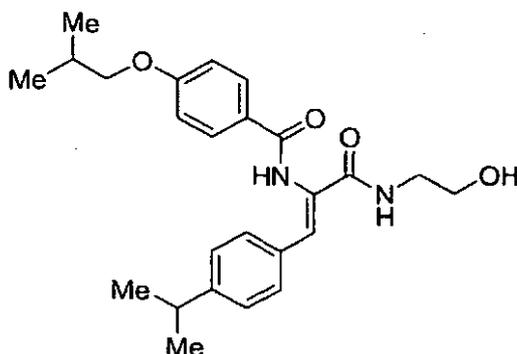


5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (520 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-etilbenzaldehído (312 μ l), dando la oxazolona correspondiente (442 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 122 mg de esta oxazolona, dando 110 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 174 a 176 °C;

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,81 (2H, d, J = 9 Hz), 7,61 (1H, s a), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,10 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 6,56 (1H, t, J = 6 Hz), 3,83-3,80 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 7 Hz), 3,53 (2H, c, J = 5 Hz), 2,64 (2H, c, J = 7 Hz), 2,11 (1H, quint, J = 7 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo 35) *N*-[(*Z*)-1-[[2-Hidroxietyl]amino]carbonil]-2-(4-isopropilfenil)vinil]-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-11)

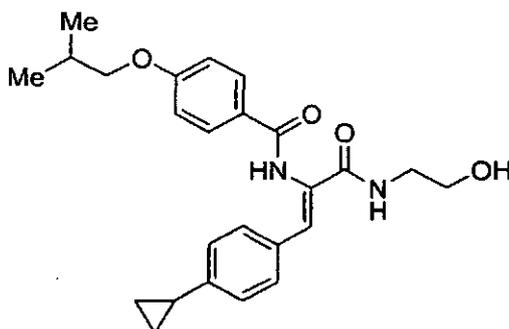


15 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (183 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-isopropilbenzaldehído (118 mg), dando la oxazolona correspondiente (188 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 127 mg del compuesto del título (polvo blanco).

20 p.f.: 178 a 180 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,06 (1H, s a), 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (1H, s), 6,90-6,88 (3H, m), 3,75 (2H, d, J = 6 Hz), 3,71 (2H, c, J = 5 Hz), 3,43-3,40 (3H, m), 2,86 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,22 (6H, d, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

25 (Ejemplo 36) *N*-[(*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil]vinil]-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-12)

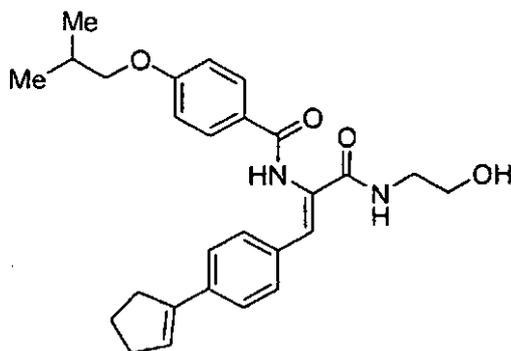


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (215 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (135 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (215 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 126 mg del compuesto del título (polvo blanco).

5 p.f.: 180 a 181 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,69 (1H, s a), 7,96 (2H, d, J = 9 Hz), 7,94 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 3,84 (2H, d, J = 6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,05 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,90-1,85 (1H, m), 1,00 (6H, d, J = 7 Hz), 0,95-0,91 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

10 **(Ejemplo 37) *N*-((*Z*)-2-(4-Ciclopent-1-en-1-ilfenil)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}vinil)-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-14)**



(37a) 4-Ciclopent-1-en-1-ilbenzaldehído

15 Se añadió *n*-Butillitio (7,2 ml, solución de hexano 1,56 M, 11,2 mmol) a una solución en THF (25 ml) de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benzo (2,29 g, 9,91 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas y luego se añadió ciclopentanona (1,34 ml, 15,1 mmol) a la misma. Se calentó la mezcla resultante hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante 1 hora. Se terminó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas resultantes con agua y salmuera saturada, y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 5:1, v/v), dando un compuesto oleaginoso. Se añadió ácido trifluoroacético (9 ml) a una solución de mezcla de diclorometano-agua (9,1 ml, 100:1, v/v) que contenía el compuesto oleaginoso resultante a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla de manera continua durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 10:1, v/v), dando 1,18 g del compuesto del título (sólido cristalino de color marrón claro, rendimiento: 90%).

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,97 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz), 6,41-6,40 (1H, m), 2,77-2,73 (2H, m), 2,60-2,56 (2H, m), 2,06 (2H, quint, J = 7 Hz).

(37b) *N*-((*Z*)-2-(4-Ciclopent-1-en-1-ilfenil)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil}vinil)-4-isobutoxibenzamida

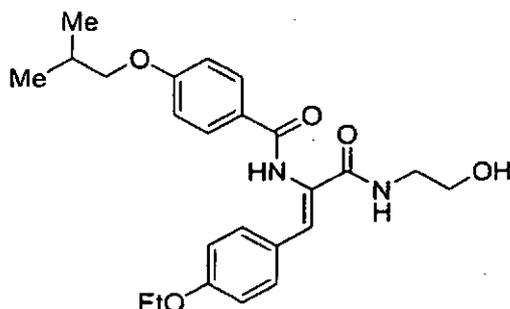
30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (216 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-ciclopent-1-en-1-ilbenzaldehído (157 mg) preparado en el Ejemplo 37 (37a), dando la oxazolona correspondiente (194 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 128 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 449 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

35 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,72 (1H, s), 7,98-7,94 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 6,31 (1H, s a), 4,62 (1H, t a, J = 5 Hz), 3,82 (2H, d, J = 6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,63-2,59 (2H, m), 2,47-2,44 (2H, m), 2,04 (1H, sept, J = 6 Hz), 1,92 (2H, quint, J = 7 Hz), 0,99 (6H, d, J = 6 Hz).

40

(Ejemplo 38) *N*-((*Z*)-2-(4-Etoxifenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-1)

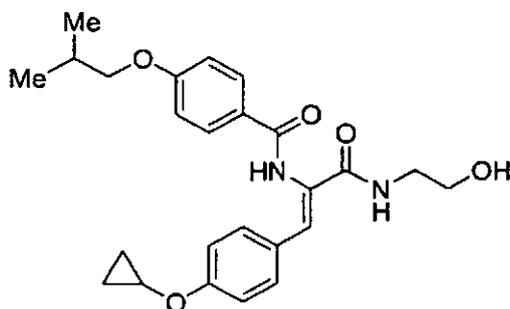


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (514 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-etoxibenzaldehído (338 mg), dando la oxazolona correspondiente (422 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 102 mg de esta oxazolona, dando 54 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 124 a 125 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,64 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9 Hz), 4,61 (1H, t a, J = 6 Hz), 4,00 (2H, c, J = 7 Hz), 3,83 (2H, c, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 2,04 (1H, sept, J = 6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7 Hz), 1,00 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo 39) *N*-((*Z*)-2-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-3)



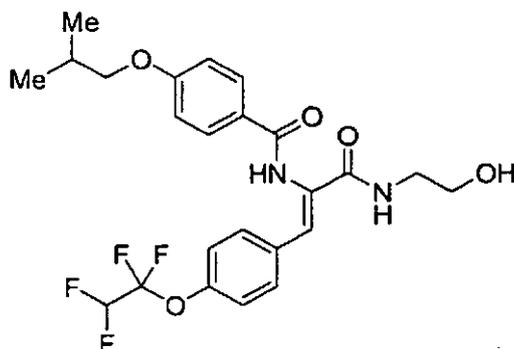
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (155 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(ciclopropiloxi)benzaldehído (200 mg) preparado en el Ejemplo 6 (6c), dando la oxazolona correspondiente (141 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 126 mg de esta oxazolona, dando 126 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 439 [M + H] $^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ ppm: 8,03 (1H, s a), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99(1H, s), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 6,89 (1H, t, J = 6 Hz), 6,87 (2H, t, J = 9 Hz), 3,74 (2H, d, J = 6 Hz), 3,71-3,67 (3H, m), 3,42 (2H, c, J = 5 Hz), 3,38 (1H, s a), 2,09 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz), 0,80-0,71 (4H, m).

(Ejemplo 40)

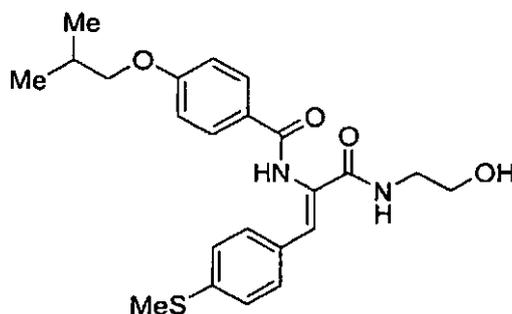
***N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]vinil}-4-isobutoxibenzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-9)**



5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (518 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzaldehído (375 μ l), dando la oxazolona correspondiente (715 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 101 mg de esta oxazolona, dando 89 mg del compuesto del título (sólido blanco).
p.f.: 174 a 177 °C;

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,66 (1H, s a), 7,42 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,07 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 6,62 (1H, t a, J = 6 Hz), 5,90 (1H, tt, J = 53 Hz, 3 Hz), 3,83-3,79 (2H, m), 3,78 (2H, d, J = 6 Hz), 3,53 (2H, c, J = 5 Hz), 2,91 (1H, s a), 2,11 (1H, quint, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

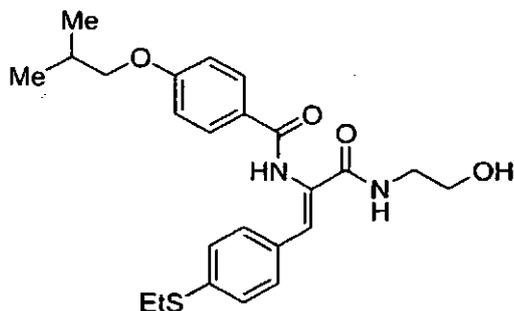
15 **(Ejemplo 41) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(metiltio)fenil]vinil}-4-isobutoxibenzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-15)**



20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (520 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(metiltio)benzaldehído (303 μ l), dando la oxazolona correspondiente (594 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 129 mg de esta oxazolona, dando 134 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 161 a 163 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,30 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 7,08 (1H, t a, J = 5 Hz), 6,88 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 3,74 (2H, d, J = 7 Hz), 3,67 (2H, s a), 3,46 (1H, s a), 3,39 (2H, c, J = 5 Hz), 2,43 (3H, s), 2,10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

25 **(Ejemplo 42) *N*-{(Z)-2-[4-(Etiltio)fenil]-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil}-4-isobutoxibenzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-16)**

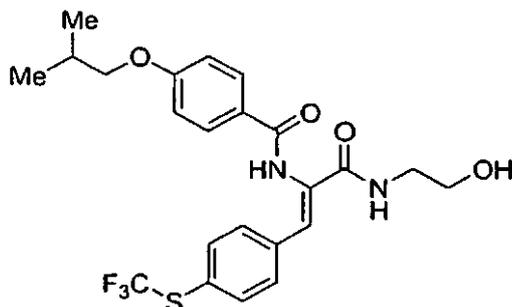


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (520 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(etiltio)benzaldehído (387 mg), dando la oxazolona correspondiente (574 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 100 mg de esta oxazolona, dando 82 mg del compuesto del título (polvo blanco).

5 p.f.: 153 a 155 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,70 (1H, s a), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz), 7,05 (1H, s a), 6,94 (2H, d, J = 9 Hz), 6,65 (1H, s a), 3,81-3,76 (4H, m), 3,51 (2H, c, J = 5 Hz), 3,05 (1H, s a), 2,95 (2H, c, J = 7 Hz), 2,16-2,04 (1H, m), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

10 **(Ejemplo 43) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-[(trifluorometil)tio]fenil]vinil}-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-17)**

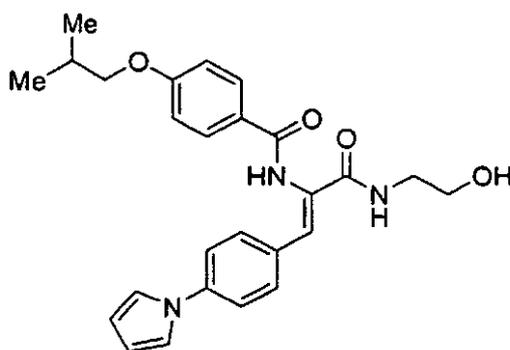


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (512 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-[(trifluorometil)tio]benzaldehído (462 mg), dando la oxazolona correspondiente (719 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 101 mg de esta oxazolona, dando 101 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

15 EM (BAR) m/z: 483 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,39 (1H, s a), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,07 (1H, t a, J = 5 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (1H, s), 3,75 (2H, d, J = 7 Hz), 3,70 (2H, c, J = 4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 5 Hz), 3,28 (1H, t a, J = 5 Hz), 2,10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

20 **(Ejemplo 44) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]vinil}-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-18)**

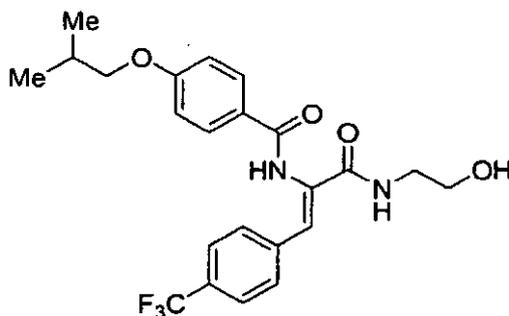


25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (520 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(1*H*-pirrol-1-il)benzaldehído (390 mg), dando la oxazolona correspondiente (723 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 200 mg de esta oxazolona, dando 163 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 174 a 176 °C;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18 (1H, s a), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, t, J = 2 Hz), 6,99 (1H, t a, J = 6 Hz), 6,96 (1H, s a), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 6,31 (2H, t, J = 2 Hz), 3,74-3,69 (4H, m), 3,44 (2H, c, J = 4 Hz), 2,08 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,03 (6H, d, J = 7 Hz).

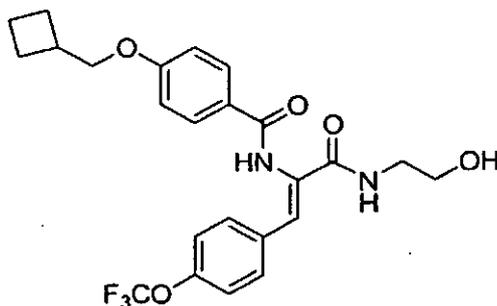
35

(Ejemplo 45) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil}-4-isobutoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-13)

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (524 mg) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-(trifluorometil)benzaldehído (314 μ l), dando la oxazolona correspondiente (663 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 95 mg de esta oxazolona, dando 43 mg del compuesto del título (sólido cristalino incoloro).

p.f.: 207 a 210 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,82 (1H, s a), 7,74 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 9 Hz), 6,68 (1H, t a, J = 6 Hz), 3,80 (2H, s a), 3,76 (2H, d, J = 7 Hz), 3,52 (2H, c, J = 5 Hz), 2,92 (1H, s a), 2,10 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo46)**4-(Ciclobutilmetoxi)-*N*-{(Z)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-251)****(46a) *N*-[4-(Ciclobutilmetoxi)benzoil]glicina**

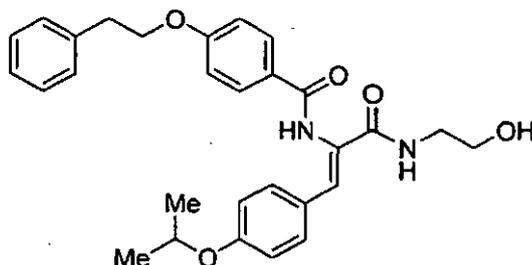
Se llevaron a cabo las mismas reacciones que en el Ejemplo 9 (9a) y (9b), usando metil 4-hidroxibenzoato (3,81 g, 25,0 mmol) y ciclobutilmetanol (2,36 ml, 25,0 mmol), dando 6,41 g del compuesto del título (aceite incoloro, rendimiento: 97%).

(46b) 4-(Ciclobutilmetoxi)-*N*-{(Z)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(ciclobutilmetoxi)benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 46 (46a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (90 μ l), dando la oxazolona correspondiente (161 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 81 mg de esta oxazolona, dando 73 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 168 a 170 °C;

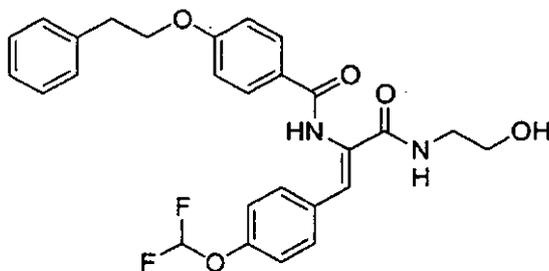
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,75 (1H, s a), 8,04 (1H, t, J = 6 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s a), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t a, J = 6 Hz), 4,02 (2H, d, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,73 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,12-2,04 (2H, m), 1,96-1,79 (4H, m).

(Ejemplo 47) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(2-feniletotoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-112)**(47a) N-[4-(2-Feniletotoxi)benzoil]glicina**

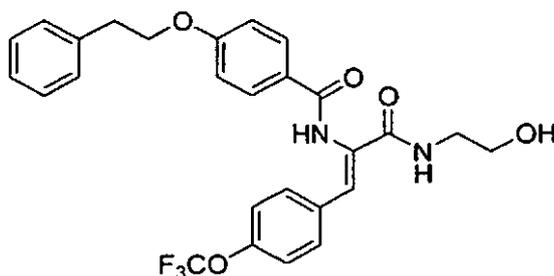
- 5 Se llevaron a cabo las mismas reacciones que en el Ejemplo 9 (9a) y (9b), usando metil 4-hidroxibenzoato (2,23 g, 14,7 mmol) y 2-feniletanol (1,80 ml, 15,1 mmol), dando 3,23 g del compuesto del título (polvo amarillo claro, rendimiento: 74%). [En este caso, se usó una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N en lugar de una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M].

(47b) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(2-feniletotoxi)benzamida

- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando N-[4-(2-feniletotoxi)benzoil]glicina (174 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-isopropoxibenzaldehído (101 µl), dando la oxazolona correspondiente (205 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 111 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).
EM (BAR) m/z: 488 [M + H]⁺;
15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,64 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34-7,28 (4H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,28 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 1,22 (6H, d, J = 7 Hz).

(Ejemplo 48) N-[(Z)-2-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil]-4-(2-feniletotoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-114)

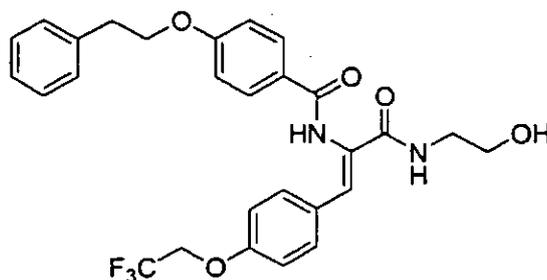
- 25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando N-[4-(2-feniletotoxi)benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-(difluorometoxi)benzaldehído (73 µl), dando la oxazolona correspondiente (181 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 88 mg de esta oxazolona, dando 74 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 155 a 157 °C;
Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,71 (1H, s a), 8,00 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33-7,28 (4H, m), 7,23 (1H, t, J = 74 Hz), 7,22-7,19 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo49) N-((Z)-1-[[2-Hidroxietyl]amino]carbonil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]-4-(2-feniletoti)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-115)

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-feniletoti)benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-(trifluorometoti)benzaldehído (79 μ l), dando la oxazolona correspondiente (172 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 80 mg de esta oxazolona, dando 64 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 515 $[M + H]^+$;

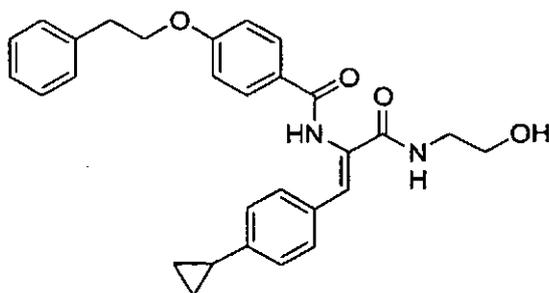
Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,76 (1H, s a), 8,04 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,34-7,28 (6H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,62 (1H, t a, $J = 5$ Hz), 4,27 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,43 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,22 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz).

(Ejemplo50)***N*-((Z)-1-[[2-Hidroxietyl]amino]carbonil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoti)fenil]vinil]-4-(2-feniletoti)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-118)**

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-feniletoti)benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-(2,2,2-trifluoroetoti)benzaldehído (113 mg) preparado en el Ejemplo 13 (13a), dando la oxazolona correspondiente (186 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 88 mg de esta oxazolona, dando 64 mg del compuesto del título (sólido blanco).

p.f.: 194 a 196 $^{\circ}C$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,68 (1H, s a), 7,95-7,92 (3H, m), 7,50 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,34-7,28 (4H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 7,03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,74 (2H, c, $J = 9$ Hz), 4,62 (1H, t a, $J = 5$ Hz), 4,27 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,42 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,21 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz).

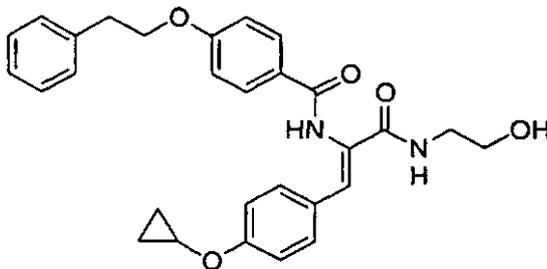
(Ejemplo 51) *N*-((Z)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-hidroxietyl]amino]carbonil]vinil)-4-(2-feniletoti)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-121)

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-feniletoti)benzoil]glicina (180 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (97 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (196 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 95 mg de esta oxazolona, dando 67 mg del compuesto del título (polvo amarillo claro).

p.f.: 113 a 115 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,66 (1H, s a), 7,94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,92 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,34-7,28 (4H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,14 (1H, s a), 7,03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,61 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4,28 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,42 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,21 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,90-1,83 (1H, m), 0,95-0,90 (2H, m), 0,67-0,63 (2H, m).

(Ejemplo 52) *N*-[(*Z*)-2-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]vinil]-4-(2-feniletoksi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-113)

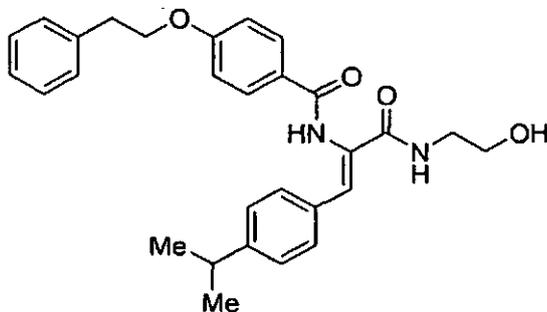


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-feniletoksi)benzoil]glicina (185 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-(ciclopropiloxi)benzaldehído (180 mg) preparado en el Ejemplo 6 (6c), dando la oxazolona correspondiente (220 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 101 mg de esta oxazolona, dando 58 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

EM (BAR) m/z : 487 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,65 (1H, s a), 7,95 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,89 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,34-7,28 (4H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,03 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,61 (1H, t a, $J = 5$ Hz), 4,27 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,81 (1H, quint, $J = 3$ Hz), 3,42 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,21 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz), 0,78-0,73 (2H, m), 0,63-0,59 (2H, m).

(Ejemplo 53) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropilfenil)vinil]-4-(2-feniletoksi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-120)



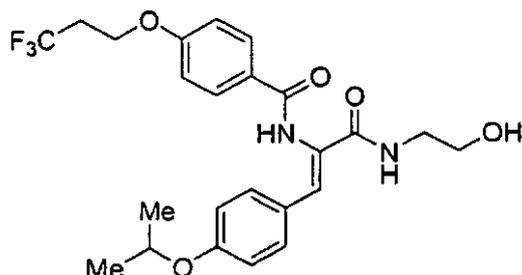
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(2-feniletoksi)benzoil]glicina (187 mg) preparada en el Ejemplo 47 (47a) y 4-isopropilbenzaldehído (104 μl), dando la oxazolona correspondiente (147 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 114 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 473 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,69 (1H, s), 7,95-7,90 (3H, m), 7,44 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,34-7,28 (4H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,18 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,16 (1H, s), 7,04 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,61 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,28 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,42 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,21 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,06 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,83 (1H, sept, $J = 7$ Hz), 1,16 (6H, d, $J = 7$ Hz).

(Ejemplo54)

***N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida**
(Compuesto ejemplar N° 1-274)

5 (54a) *N*-[4-(3,3,3-Trifluoropropoxi)benzoil]glicina

Se llevaron a cabo las mismas reacciones que en el Ejemplo 9 (9a) y (9b), usando 4-hidroxibenzoato de metilo (1,52 g, 9,99 mmol) y 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (1,14 g, 9,99 mmol), dando 385 mg del compuesto del título (polvo blanco rendimiento: 14%).

(54b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida

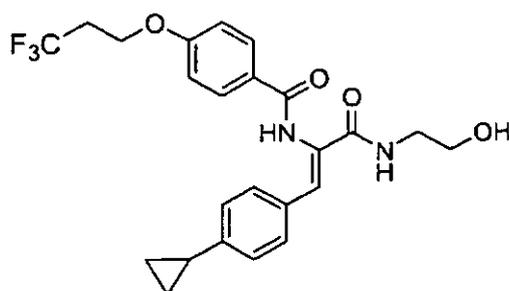
10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoil]glicina (291 mg) preparada en el Ejemplo 54 (54a) y 4-isopropoxibenzaldehído (173 mg), dando la oxazolona correspondiente (240 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 76 mg de esta oxazolona, dando 69 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 84 a 86 °C;

15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,76 (1H, s a), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 6,78 (2H, d, J = 9 Hz), 6,77 (1H, s), 6,68 (2H, d, J = 9 Hz), 4,45 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6 Hz), 3,74 (1H, s a), 3,54 (2H, s a), 3,24 (2H, c, J = 4 Hz), 2,66-2,55 (2H, m), 1,28 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo55)

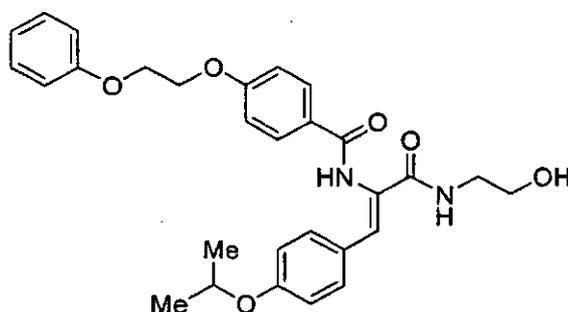
20 ***N*-[(*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]vinil]-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida**
(Compuesto ejemplar N° 1-279)



25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoil]glicina (1,46 g) preparada en el Ejemplo 54 (54a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (768 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (1,72 g). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona 1,22 g del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 185 a 187 °C;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,69 (1H, s a), 7,96 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,88-2,77 (2H, m), 1,90-1,83 (1H, m), 0,95-0,91 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

(Ejemplo 56) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(2-fenoxietoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-313)**(56a) *N*-[4-(2-Fenoxietoxi)benzoil]glicina**

- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (249 mg, 0,991 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-fenoxietanol (163 µl, 1,19 mmol), dando 241 mg del compuesto del título (polvo blanco rendimiento: 78%).

(56b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(2-fenoxietoxi)benzamida

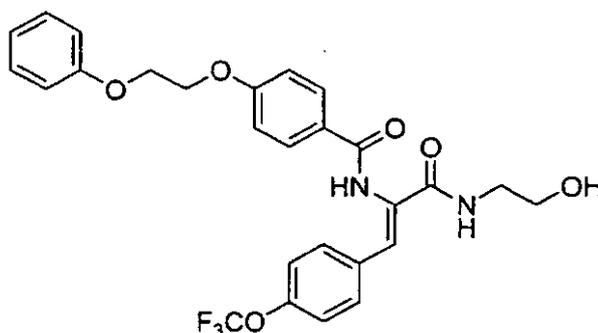
- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(2-fenoxietoxi)benzoil]glicina (241 mg) preparada en el Ejemplo 56 (56a) y 4-isopropoxibenzaldehído (133 µl), dando la oxazolona correspondiente (250 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 129 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) *m/z*: 505 [M + H]⁺;

- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,66 (1H, s a), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,88 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,29 (2H, dd, J = 9 Hz, 7 Hz), 7,16 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 7 Hz), 6,84 (2H, d, J = 7 Hz), 4,64-4,58 (2H, m), 4,42-4,40 (2H, m), 4,35-4,32 (2H, m), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 57)

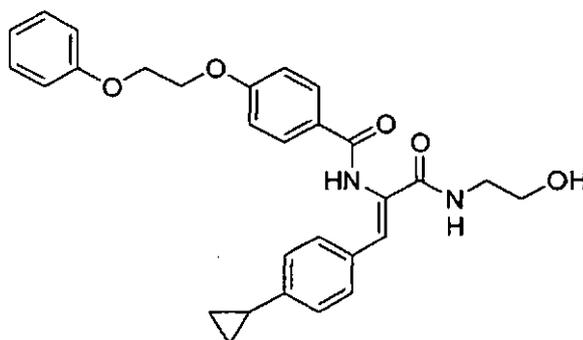
- 20 ***N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]-4-(2-fenoxietoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-317)**



- 25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(2-fenoxietoxi)benzoil]glicina (157 mg) preparada en el Ejemplo 56 (56a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (69 µl), dando la oxazolona correspondiente (176 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 175 mg de esta oxazolona, dando 58 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (IEN) *m/z*: 531 [M + H]⁺;

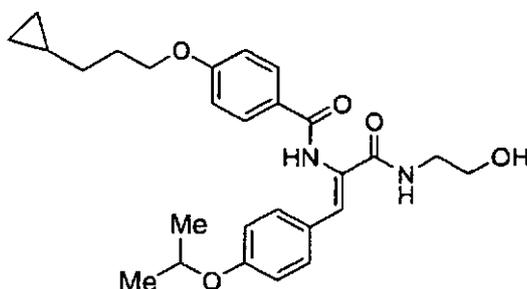
- 30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,81 (1H, s a), 8,08 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 7 Hz), 4,64 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,43-4,41 (2H, m), 4,35-4,33 (2H, m), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz).

(Ejemplo 58) N-((Z)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-(2-fenoxi)etoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-316)

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando N-[4-(2-fenoxi)etoxi]glicina (157 mg) preparada en el Ejemplo 56 (56a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (71 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (166 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 165 mg de esta oxazolona, dando 62 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

EM (IEN) m/z: 487 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,72 (1H, s a), 8,00-7,94 (3H, m), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz), 7,32 (2H, t, J = 8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 8 Hz), 7,05-6,95 (5H, m), 4,63 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,43-4,40 (2H, m), 4,36-4,33 (2H, m), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,91-1,84 (1H, m), 0,96-0,91 (2H, m), 0,68-0,64 (2H, m).

(Ejemplo 59)**4-(3-Ciclopropilpropoxi)-N-[(Z)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-323)****(59a) N-[4-(3-Ciclopropilpropoxi)benzoil]glicina**

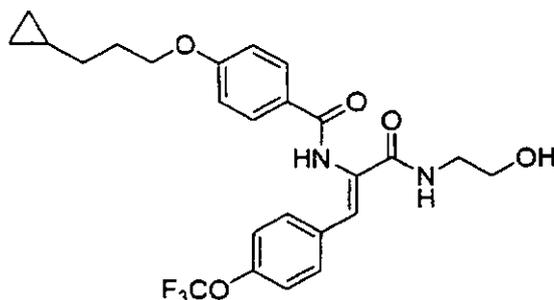
Se llevaron a cabo las mismas reacciones que en el Ejemplo 9 (9a) y (9b), usando metil 4-hidroxi)benzoato (6,09 g, 40,0 mmol) y 3-ciclopropilpropan-1-ol (que es el compuesto divulgado en *Helv. Chim. Acta*, (2003), 86, 865-893, 4,41 g, 44,0 mmol), dando 5,74 g del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 51%).

(59b) 4-(3-Ciclopropilpropoxi)-N-[(Z)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando N-[4-(3-ciclopropilpropoxi)benzoil]glicina (139 mg) preparada en el Ejemplo 59 (59a) y 4-isopropoxibenzaldehído (86 mg), dando la oxazolona correspondiente (124 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 91 mg de esta oxazolona, dando 63 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 64 a 66 °C;

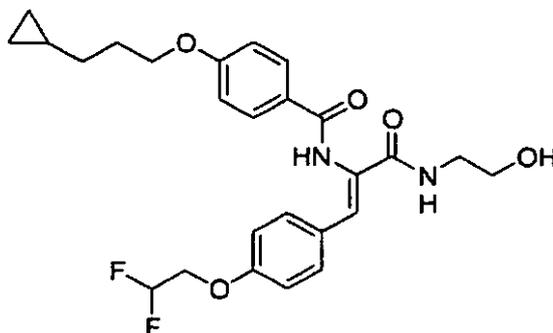
Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,29 (1H, s a), 7,81 (2H, d, J = 9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, t a, J = 6 Hz), 6,95 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 9 Hz), 4,50 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6 Hz), 3,64 (2H, t, J = 5 Hz), 3,36 (2H, c, J = 5 Hz), 1,90 (2H, quint, J = 7 Hz), 1,38 (2H, c, J = 7 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6 Hz), 0,75-0,67 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,07-0,04 (2H, m).

(Ejemplo 60) 4-(3-Ciclopropilpropoxi)-N-((Z)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-327)

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3-ciclopropilpropoxi)benzoil]glicina (277 mg) preparada en el Ejemplo 59 (59a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (150 μ l), dando la oxazolona correspondiente (224 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 151 mg de esta oxazolona, dando 123 mg del compuesto del título (sólido amorfo incoloro).

EM (BAR) *m/z*: 493 [M + H]⁺;

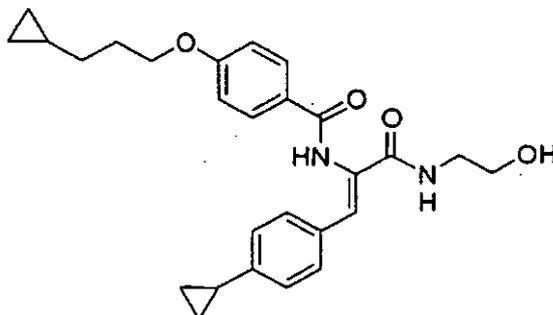
Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,91 (1H, s a), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9 Hz), 6,78 (1H, t, J = 5 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6 Hz), 3,78 (2H, c a, J = 4 Hz), 3,49 (2H, c, J = 4 Hz), 3,05 (1H, t a, J = 6 Hz), 1,92 (2H, quint, J = 7 Hz), 1,39 (2H, c, J = 7 Hz), 0,74-0,67 (1H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,07-0,04 (2H, m).

(Ejemplo 61) 4-(3-Ciclopropilpropoxi)-N-((Z)-2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-330)

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3-ciclopropilpropoxi)benzoil]glicina (277 mg) preparada en el Ejemplo 59 (59a) y 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (196 mg) preparado en el Ejemplo 4 (4a), dando la oxazolona correspondiente (244 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 150 mg de esta oxazolona, dando 84 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 149 a 151 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,81-7,79 (3H, m), 7,36 (2H, d, J = 9 Hz), 7,06 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 6,74 (1H, t, J = 6 Hz), 6,07 (1H, tt, J = 55 Hz, 4 Hz), 4,16 (2H, td, J = 13 Hz, 4 Hz), 4,05 (2H, t, J = 7 Hz), 3,77 (2H, t, J = 5 Hz), 3,50 (2H, c, J = 5 Hz), 1,92 (2H, quint, J = 7 Hz), 1,39 (2H, c, J = 7 Hz), 0,76-0,68 (1H, m), 0,47-0,44 (2H, m), 0,07-0,04 (2H, m).

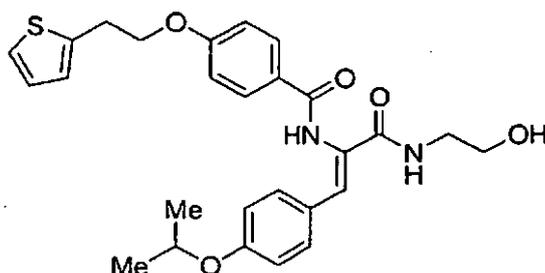
(Ejemplo 62)***N*-((Z)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-(3-ciclopropilpropoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-326)**

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3-ciclopropilpropoxi)benzoil]glicina (277 mg) preparada en el Ejemplo 59 (59a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (154 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (260 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 151 mg de esta oxazolona, dando 148 mg del compuesto del título (polvo blanco).

5 p.f.: 170 a 171 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,67 (1H, s a), 7,29 (2H, d, J = 8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8 Hz), 6,61 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,06 (2H, t, J = 7 Hz), 3,79 (2H, s a), 3,51 (2H, c, J = 5 Hz), 3,09 (1H, s a), 1,96-1,84 (3H, m), 1,39 (2H, c, J = 7 Hz), 1,02-0,97 (2H, m), 0,73-0,68 (3H, m), 0,47-0,43 (2H, m), 0,07-0,04 (2H, m).

10 **(Ejemplo 63) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(2-tieniletoxi)]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-283)**



(63a) *N*-[4-[2-(2-Tienil)etoxi]benzoil]glicina

15 Se llevaron a cabo las mismas reacciones que en el Ejemplo 9 (9a) y (9b), usando 4-hidroxibenzoato de metilo (1,55 g, 10,2 mmol) y 2-(2-tienil)etanol (1,20 ml, 10,8 mmol), dando 2,02 g del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 65%). [En este caso, se usó una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N en lugar de una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M].

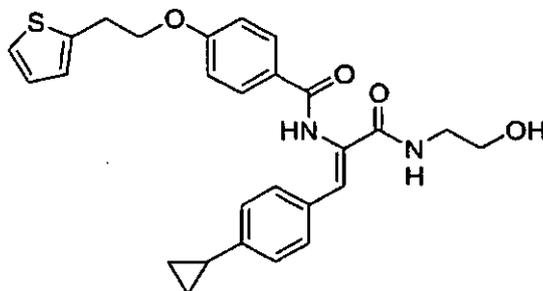
(63b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(2-tieniletoxi)]benzamida

20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-[2-(2-tienil)etoxi]benzoil]glicina (251 mg) preparada en el Ejemplo 63 (63a) y 4-isopropoxibenzaldehído (139 μl), dando la oxazolona correspondiente (191 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 134 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 495 [M + H]⁺;

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,65 (1H, s a), 7,96 (2H, d, J = 9 Hz), 7,87 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 5 Hz, 2 Hz), 7,16 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99-6,95 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,27 (2H, t, J = 6H), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,28 (2H, t, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 64) *N*-[(*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil}vinil]-4-[2-(2-tienil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-288)

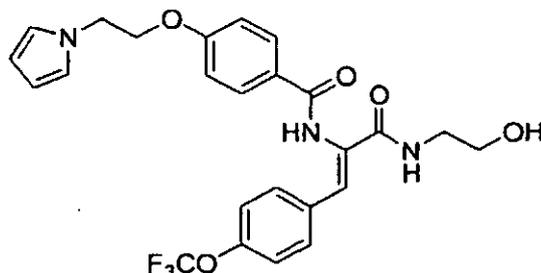


30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-[2-(2-tienil)etoxi]benzoil]glicina (27 mg) preparada en el Ejemplo 63 (63a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (171 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (268 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 124 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

35 EM (BAR) m/z: 477 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,71 (1H, s), 7,98-7,94 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 7,17 (1H, s), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H; d, J = 8 Hz), 7,00-6,97 (2H, m), 4,63 (1H, t, J = 5 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,29 (2H, t, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 1,90-1,84 (1H, m), 0,95-0,9 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

(Ejemplo 65) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-295)



(65a) *N*-{4-[2-(1H-Pirrol-1-il)etoxi]benzoil}glicina

- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23a), usando 4-hidroxibenzoato de metilo (913 mg, 6,00 mmol) y 2-(1H-pirrol-1-il)etanol (692 μ l, 6,60 mmol), dando el correspondiente derivado de ácido benzoico (1,23 g rendimiento: 89%). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23b), usando 578 mg (2,50 mmol) de este derivado, dando 568 mg del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, rendimiento: 79%).

(65b) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]benzamida

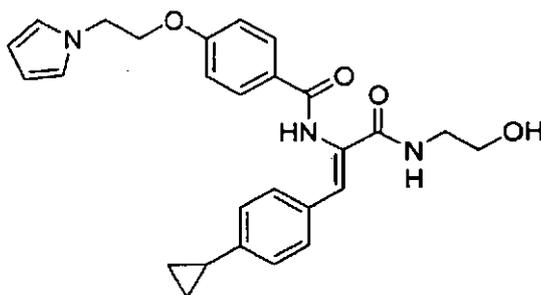
- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23c), usando *N*-{4-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]benzoil}glicina (120 mg) preparada en el Ejemplo 65 (65a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (63 μ l), dando la oxazolona correspondiente (128 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23d), usando toda esta oxazolona, dando 91 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) *m/z*: 504 [M + H]⁺;

- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,36 (1H, s a), 7,75 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 6 Hz), 6,87 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 9 Hz), 6,75 (2H, t, J = 2 Hz), 6,18 (2H, t, J = 2 Hz), 4,28 (2H, t, J = 5 Hz), 4,20 (2H, t, J = 5 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5 Hz), 3,39 (2H, c, J = 5 Hz), 3,26 (1H, s a).

(Ejemplo 66) *N*-{(Z)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}vinil}-4-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-297)

20



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23c), usando *N*-{4-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]benzoil}glicina (173 mg) preparada en el Ejemplo 65 (65a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (92 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (178 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 23 (23d), usando toda esta oxazolona, dando 118 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

25

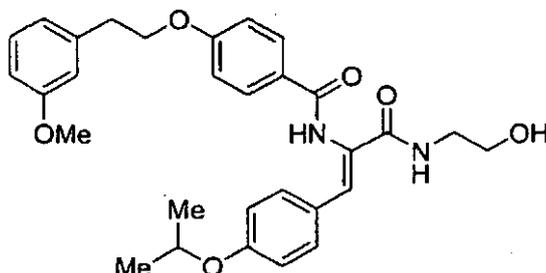
EM (BAR) *m/z*: 460 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,67 (1H, s a), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, t, J = 6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 6,82 (2H, t, J = 2 Hz), 5,98 (2H, t, J = 2 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5 Hz), 4,32-4,26 (4H, m), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 1,89-1,83 (1H, m), 0,95-0,90 (2H, m), 0,67-0,63 (2H, m).

30

(Ejemplo 67)

***N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-146)**

5 (67a) *N*-{4-[2-(3-Metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina

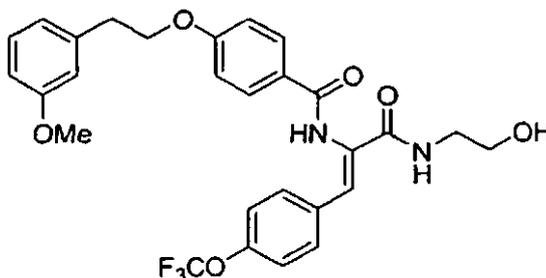
Se llevaron a cabo las mismas reacciones que en el Ejemplo 9 (9a) y (9b), usando 4-hidroxibenzoato de metilo (4,26 g, 28,0 mmol) y 2-(3-metoxifenil)etanol (4,32 ml, 31,0 mmol), dando 8,54 g del compuesto del título (cristal incoloro, rendimiento: 92%).

(67b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzamida

10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-{4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (264 mg) preparada en el Ejemplo 67 (67a) y 4-isopropoxibenzaldehído (138 mg), dando la oxazolona correspondiente (236 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 151 mg de esta oxazolona, dando 138 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) *m/z*: 519 [M + H]⁺;

15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,31 (1H, s a), 7,70 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17-7,12 (3H, m), 7,05 (1H, t a, J = 6 Hz), 6,81 (1H, s), 6,78-6,69 (5H, m), 6,63 (2H, d, J = 9 Hz), 4,39 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,08 (2H, t, J = 7 Hz), 3,72 (3H, s), 3,57 (1H, d a, J = 5 Hz), 3,53 (2H, d a, J = 4 Hz), 3,24 (2H, c, J = 4 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 1,21 (6H, d, J = 6 Hz).

20 **(Ejemplo 68) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]-4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-149)**

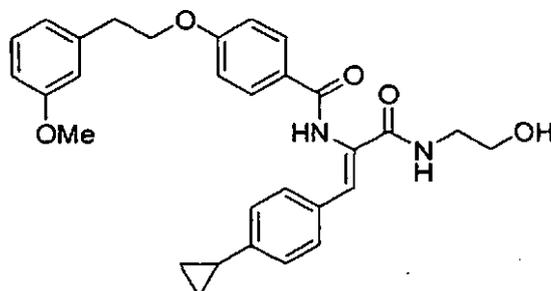
25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-{4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 67 (67a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (200 mg), dando la oxazolona correspondiente (416 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 121 mg de esta oxazolona, dando 96 mg del compuesto del título (sólido amorfo incoloro).

EM (BAR) *m/z*: 545 [M + H]⁺;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,80 (1H, s a), 8,08 (1H, t, J = 6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6 Hz), 4,29 (2H, t, J = 7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,47 (2H, c, J = 6 Hz), 3,25 (2H, c, J = 6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7 Hz).

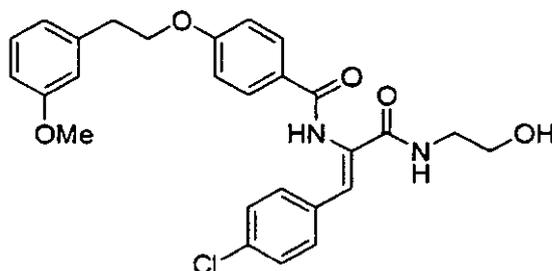
(Ejemplo 69)

***N*-((*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]vinil)-4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-155)**



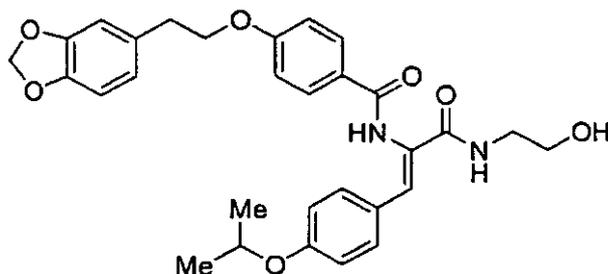
- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-{4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (231 mg) preparada en el Ejemplo 67 (67a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (108 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (249 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 101 mg de esta oxazolona, dando 97 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).
EM (BAR) m/z : 501 [M + H]⁺;
- 10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,69 (1H, s a), 7,96 (2H, d, J = 9 Hz), 7,94 (1H, t, J = 5 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 6,92-6,90 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4,62 (1H, t, J = 6 Hz), 4,28 (2H, t, J = 7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7 Hz), 1,87 (1H, sept, J = 5 Hz), 0,95-0,91 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

- 15 **(Ejemplo 70) *N*-((*Z*)-2-(4-Clorofenil)-1-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]vinil)-4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-161)**



- 20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-{4-[2-(3-metoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (329 mg) preparada en el Ejemplo 67 (67a) y 4-clorobenzaldehído (148 mg), dando la oxazolona correspondiente (396 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 108 mg de esta oxazolona, dando 90 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 54 a 56 °C;
- 25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,76 (1H, s a), 8,06 (1H, t, J = 6 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8 Hz), 7,15 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 6,92 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4,64 (1H, t, J = 6 Hz), 4,28 (2H, t, J = 7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo 71) 4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etoxi]-*N*-[(*Z*)-1-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-331)



- 30 (71a) *N*-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etoxi]benzoil}glicina

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *terc*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (300 mg, 1,19 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-(1,3-benzodioxol-5-il)etanol (que es el compuesto divulgado en *Tetrahedron*, (2003), 59, 3369-3378, 239 mg, 1,44 mmol), dando 356 mg del compuesto del título (polvo rojo pálido, rendimiento: 87%).

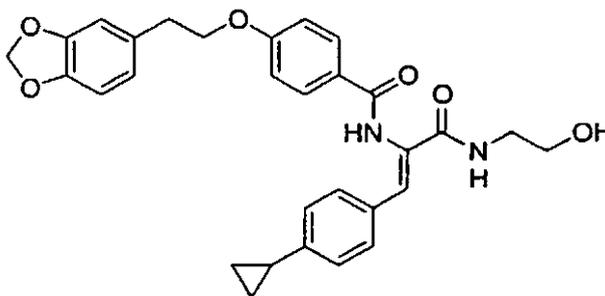
5 (71b) 4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etoxi]-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]benzoil}glicina (179 mg) preparada en el Ejemplo 71 (71 a) y 4-isopropoxibenzaldehído (95 μ l), dando la oxazolona correspondiente (212 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 94 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

10 EM (BAR) *m/z*: 533 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,64(1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, t, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2 Hz), 6,83 (2H, s), 6,77 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5,96 (2H, s), 4,63-4,57 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, t, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

15 (Ejemplo 72) 4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)etoxi]-*N*-[(*Z*)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-334)



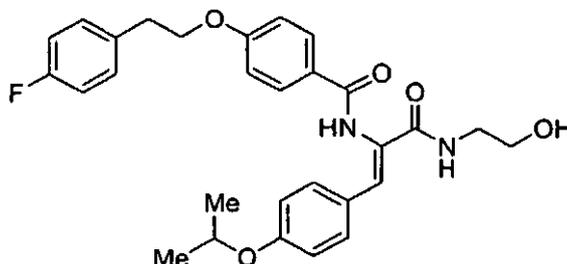
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etoxi]benzoil}glicina (180 mg) preparada en el Ejemplo 71 (71a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (95 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (192 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 123 mg del compuesto del título (polvo blanco).

20 p.f.: 113 a 115 °C;

25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,69 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz), 7,94 (1H, t, J = 6 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 5,98 (2H, s), 4,62 (1H, t a, J = 5 Hz), 4,23 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 1,87 (1H, quint, J = 3 Hz), 0,95-0,91(2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

(Ejemplo 73)

30 4-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-214)



(73a) *N*-{4-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]benzoil}glicina

35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *terc*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (249 mg, 0,991 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-(4-fluorofenil)etanol (150 μ l, 1,20 mmol), dando 241 mg del compuesto del título (rendimiento: 91%).

(73b) 4-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

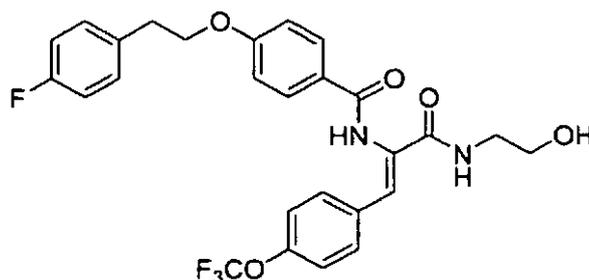
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzoil}glicina (250 mg) preparada en el Ejemplo 73 (73a) y 4-isopropoxibenzaldehído (137 μ l), dando la oxazolona correspondiente (215 mg).

A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 122 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 507 [M + H]⁺;

5 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,64 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (2H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz), 7,16 (1H, s), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 74) 4-[2-(4-Fluorofenil)etoxi]-N-{(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-217)

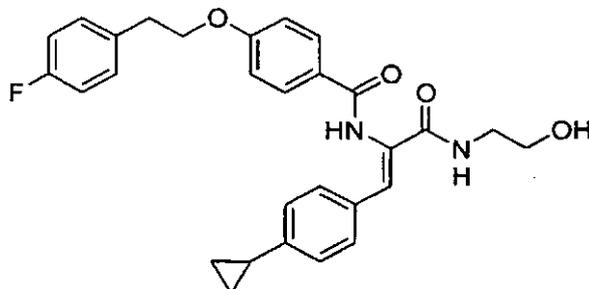


10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando N-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzoil}glicina (317 mg) preparada en el Ejemplo 73 (73a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (200 mg), dando la oxazolona correspondiente (360 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 109 mg de esta oxazolona, dando 92 mg del compuesto del título (sólido amorfo incoloro).

15 EM (BAR) m/z: 533 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,79 (1H, s a), 8,07 (1H, t, J = 5 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,38 (2H, dd, J = 8 Hz, 6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, s), 7,14 (2H, t, J = 9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64 (1H, t, J = 5 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz).

20 **(Ejemplo75) N-{(Z)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxi)etil]amino}carbonil}vinil}-4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-223)**



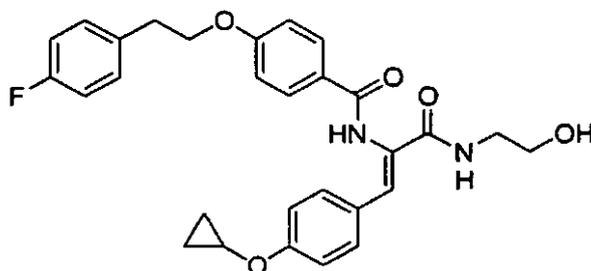
25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando N-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzoil}glicina (254 mg) preparada en el Ejemplo 73 (73a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (130 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (226 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 166 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 489 [M + H]⁺;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,67 (1H, s), 7,95-7,91 (3H, m), 7,40-7,34 (4H, m), 7,15 (1H, s), 7,13 (2H, t, J = 9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 4,61 (1H, t, J = 5 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz), 1,90-1,83 (1H, m), 0,95-0,90 (2H, m), 0,67-0,63 (2H, m).

35

(Ejemplo 76) *N*-((*Z*)-2-[4-(Ciclopropiloxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-215)

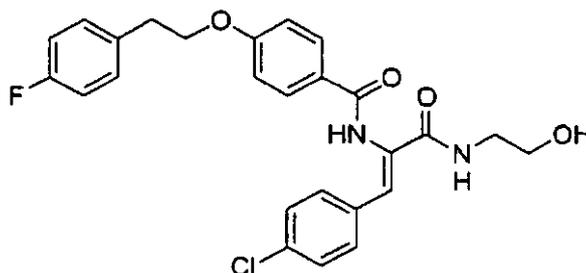


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzoil}glicina (203 mg) preparada en el Ejemplo 73 (73a) y 4-(ciclopropiloxi)benzaldehído (116 mg) preparado en el Ejemplo 6 (6c), dando la oxazolona correspondiente (179 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 132 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) *m/z*: 505 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,65 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (2H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz), 7,17 (1H, s), 7,12 (2H, t, J = 9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,81 (1H, sept, J = 3 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz), 0,78-0,73 (2H, m), 0,63-0,59 (2H, m).

(Ejemplo 77) *N*-((*Z*)-2-(4-Clorofenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-229)



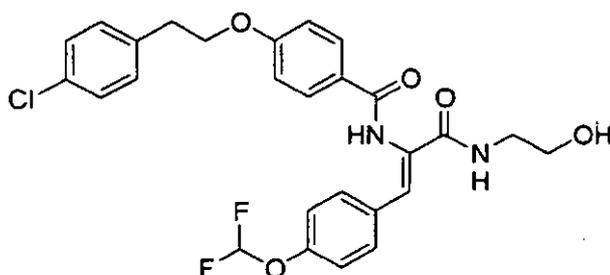
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]benzoil}glicina (317 mg) preparada en el Ejemplo 73 (73a) y 4-clorobenzaldehído (148 mg), dando la oxazolona correspondiente (342 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 110 mg de esta oxazolona, dando 98 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 60 a 63 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,76 (1H, s a), 8,06 (1H, t, J = 5 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,37 (4H, m), 7,15 (1H, s), 7,15 (2H, t, J = 9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64 (1H, t, J = 5 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo 78)

4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-*N*-((*Z*)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-199)



(78a) *N*-{4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]benzoil}glicina

Se añadió (tributilfosforaniliden)acetronitrilo (1,31 g, 4,89 mmol) a una solución de tolueno (12 ml) que contenía etiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (que es el compuesto divulgado en *J. Med. Chem.*, (1999), 42, 1041-1052, 663 mg, 2,97 mmol) y 2-(4-clorofenil)etanol (447 µl, 3,30 mmol). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 horas y luego se añadió

acetato de etilo a la misma. Se lavó la mezcla resultante con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo, 4:1 a 3:1 y luego, acetato de etilo, v/v), dando a polvo (1,23 g). Se disolvió todo este polvo en etanol (12 ml) y luego se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (3,00 ml, 6,00 mmol) se añadió a la misma. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 30 minutos y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico al 10% (2,1 ml) a la misma bajo un enfriamiento con hielo. Se recogió el precipitado producido mediante filtración, se lavó secuencialmente con agua y éter diisopropílico, y después se secó a presión reducida, dando 861 mg del compuesto del título (polvo, rendimiento: 87%).

(78b) 4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-*N*-((*Z*)-2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida

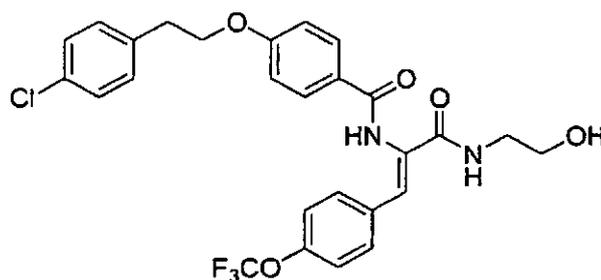
10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil}glicina (267 mg) preparada en el Ejemplo 78 (78a) y 4-(difluorometoxi)benzaldehído (111 µl), dando la oxazolona correspondiente (333 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 118 mg de esta oxazolona, dando 91 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 160 a 162 °C;

15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,71 (1H, s a), 8,00 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (4H, s), 7,23 (1H, t, J = 74 Hz), 7,16 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo79)

20 4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-*N*-((*Z*)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-200)



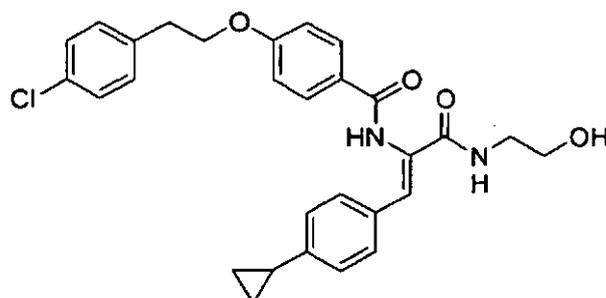
25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil}glicina (234 mg) preparada en el Ejemplo 78 (78a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (110 µl), dando la oxazolona correspondiente (208 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 160 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 549 [M + H]⁺;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,76 (1H, s), 8,04 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (4H, s), 7,31 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo80)

4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-*N*-((*Z*)-2-[4-(ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-206)



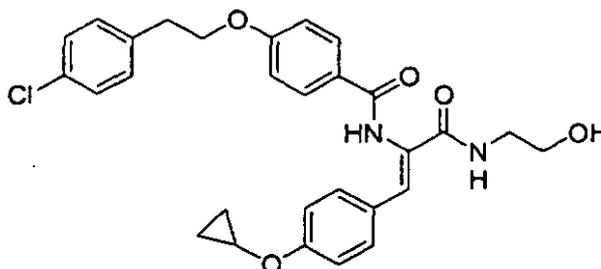
35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil}glicina (238 mg) preparada en el Ejemplo 78 (78a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (124 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (215 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 173 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 505 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,69 (1H, s), 7,97-7,93 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (4H, s), 7,17 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5 Hz), 4,28 (2H, t, J = 6 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6 Hz), 1,89-1,84 (1H, m), 0,95-0,91 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

(Ejemplo 81)

4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-N-((Z)-2-[4-(ciclopropiloxi)fenil]-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-198)

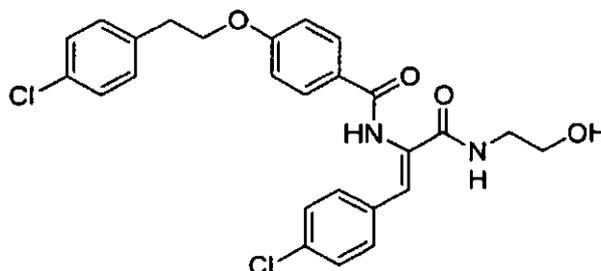


10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil]glicina (267 mg) preparada en el Ejemplo 78 (78a) y 4-(ciclopropiloxi)benzaldehído (136 mg) preparado en el Ejemplo 6 (6c), dando la oxazolona correspondiente (341 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 115 mg de esta oxazolona, dando 79 mg del compuesto del título (polvo amarillo claro).

p.f.: 66 a 69 °C;

15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,65 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (4H, s), 7,17 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 6 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,81 (1H, sept, J = 3 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 0,78-0,73 (2H, m), 0,63-0,59 (2H, m).

20 (Ejemplo 82) **4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-N-((Z)-2-(4-clorofenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-212)**

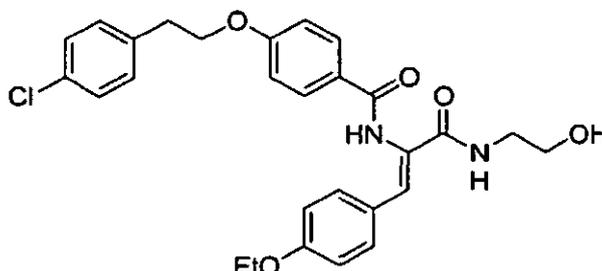


25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil]glicina (267 mg) preparada en el Ejemplo 78 (78a) y 4-clorobenzaldehído (118 mg), dando la oxazolona correspondiente (301 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 110 mg de esta oxazolona, dando 50 mg del compuesto del título (sólido cristalino incoloro).

p.f.: 137 a 139 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,72 (1H, s a), 8,04 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (4H, s), 7,11 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 5 Hz), 4,26 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz).

30 (Ejemplo 83) **4-[2-(4-Clorofenil)etoxi]-N-((Z)-2-(4-etoxifenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-196)**



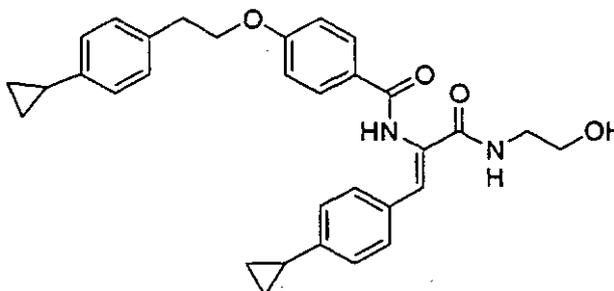
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-clorofenil)etoxi]benzoil}glicina (236 mg) preparada en el Ejemplo 78 (78a) y 4-etoxibenzaldehído (107 μ l), dando la oxazolona correspondiente (183 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 124 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

5 EM (BAR) m/z: 509 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,64 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 9 Hz), 7,87 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (4H, s), 7,16 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9 Hz), 4,61 (1H, t, J = 6 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,99 (2H, c, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7 Hz).

10 (Ejemplo84)

4-[2-(4-Ciclopropilfenil)etoxi]-*N*-((*Z*)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-240)



(84a) 4-[2-(4-Bromofenil)etoxi]benzoato de metilo

15 Se disolvieron 4-hidroxibenzoato de metilo (1,09 g, 7,14 mmol), 2-(4-bromofenil)etanol (1,44 g, 7,14 mmol) y trifetilfosfina (2,06 g, 7,86 mmol) en THF (44 ml), y luego se añadió azodicarboxilato dietílico (3,57 ml, solución de tolueno al 40%, 7,86 mmol) a esto mientras se agitaba bajo un enfriamiento con hielo. Se siguió agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días y, a continuación, se concentró la solución de reacción a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 19:1 to 9:1, v/v), dando 1,75 g del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 73%).

20 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,19 (2H, t, J = 7 Hz), 3,87 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 7 Hz).

(84b) Ácido 4-[2-(4-ciclopropilfenil)etoxi]benzoico

25 Se realizó una ciclopropilación de acuerdo con el procedimiento divulgado en *Tetrahedron Lett.*, (2002), 43, 6987-6990. Se disolvió ciclopropilborato (298 mg, 3,46 mmol) en una solución de mezcla de tolueno (10 ml) y agua (0,54 ml), y se añadieron 4-[2-(4-bromofenil)etoxi]benzoato de metilo (893 mg, 2,66 mmol) preparado en el Ejemplo 84 (84a), triciclohexilfosfina (solución de tolueno al 15%, 0,58 ml, 0,266 mmol), fosfato de potasio (2,16 g, 9,86 mmol) y acetato de paladio (45 mg, 0,200 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Tras añadir acetato de etilo, se lavó la mezcla secuencialmente con agua (dos veces) y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. A continuación, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 9:1, v/v), dando el derivado de ciclopropilo correspondiente (544 mg, 1,84 mmol).

35 Se disolvió todo el derivado de ciclopropilo en etanol (4,59 ml) y, a esto, se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 M (1,84 ml, 3,67 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua y ácido clorhídrico 1 N (3,67 ml, 3,67 mmol) a la misma. Se recogió el precipitado producido mediante filtración y se secó mediante calentamiento a presión reducida, dando 448 mg del compuesto del título (rendimiento: 60%).

40 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,68 (1H, s a), 7,86 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 7 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7 Hz), 1,88 (1H, quint, J = 4 Hz), 0,93-0,89 (2H, m), 0,64-0,60 (2H, m).

(84c) *N*-{4-[2-(4-Ciclopropilfenil)etoxi]benzoil}glicina

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9b), usando ácido 4-[2-(4-ciclopropilfenil)etoxi]benzoico (444 mg, 1,57 mmol) preparado en el Ejemplo 84 (84b), dando 492 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 92%).

45 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,56 (1H, s a), 8,67 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,82 (2H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,21 (2H, t, J = 7 Hz), 3,88

(2H, d, J = 5 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7 Hz), 1,88 (1H, quint, J = 5 Hz), 0,93-0,89 (2H, m), 0,65-0,61 (2H, m).

(84d) 4-[2-(4-Ciclopropilfenil)etoxi]-N-((Z)-2-(4-ciclopropilfenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando N-[4-[2-(4-ciclopropilfenil)etoxi]benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 84 (84c) y 4-ciclopropilbenzaldehído (68 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (100 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 97 mg de esta oxazolona, dando 77 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

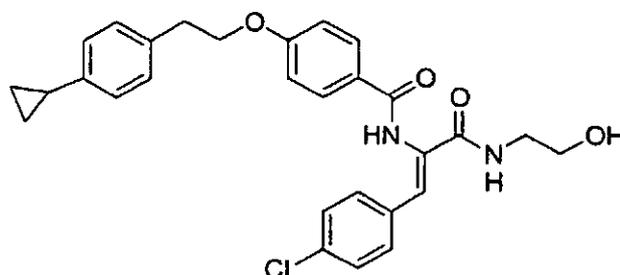
EM (BAR) m/z: 511 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,66 (1H, s a), 7,94-7,90 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,03-6,98 (6H, m), 4,61 (1H, t, J = 5 Hz), 4,23 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 1,91-1,83 (2H, m), 0,95-0,89 (4H, m), 0,67-0,61 (4H, m).

(Ejemplo

85)

N-((Z)-2-(4-Clorofenil)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]vinil)-4-[2-(4-ciclopropilfenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-246)



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando N-[4-[2-(4-ciclopropilfenil)etoxi]benzoil]glicina (150 mg) preparada en el Ejemplo 84 (84c) y 4-clorobenzaldehído (65 mg), dando la oxazolona correspondiente (112 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando 109 mg de esta oxazolona, dando 90 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

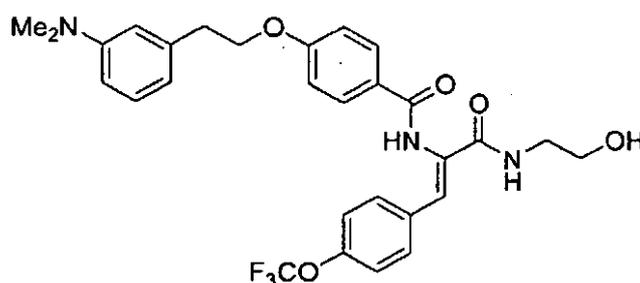
EM (BAR) m/z: 506 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,72 (1H, s a), 8,03 (1H, t, J = 6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 1,91-1,84 (1H, m), 0,94-0,89 (2H, m), 0,65-0,61 (2H, m).

(Ejemplo

86)

4-[2-[3-(Dimetilamino)fenil]etoxi]-N-((Z)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-183)



(86a) N-(4-[2-[3-(Dimetilamino)fenil]etoxi]benzoil]glicina

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 78 (78a), usando etiléster de N-(4-hidroxibenzoil]glicina (que es el compuesto divulgado en *J. Med. Chem.*, (1999), 42, 1041-1052, 666 mg, 2,98 mmol) y 2-[3-(dimetilamino)fenil]etanol (555 mg, 3,36 mmol), dando 783 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 77%).

(86b) 4-[2-[3-(Dimetilamino)fenil]etoxi]-N-((Z)-1-[[2-(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida

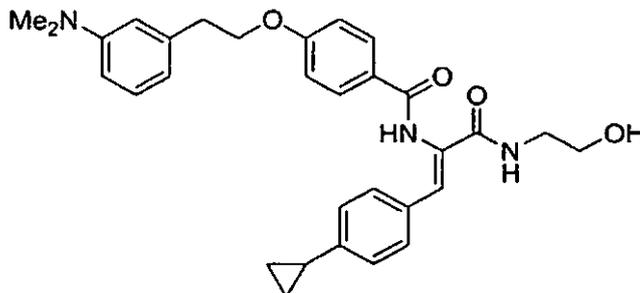
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando N-(4-[2-[3-(dimetilamino)fenil]etoxi]benzoil]glicina (242 mg) preparada en el Ejemplo 86 (86a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (110 µl), dando la oxazolona correspondiente (245 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 192 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 558 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,76 (1H, s), 8,05 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,09 (1H, t, J = 8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,68 (1H, s a), 6,60 (1H, d, J = 7 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,25 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 2,88 (6H, s).

5 (Ejemplo87)

***N*-((*Z*)-2-(4-Ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil)vinil)-4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-189)**



10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-(4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil)glicina (242 mg) preparada en el Ejemplo 86 (86a) y 4-ciclopropilbenzaldehído (126 mg) preparado en el Ejemplo 5, dando la oxazolona correspondiente (222 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 145 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

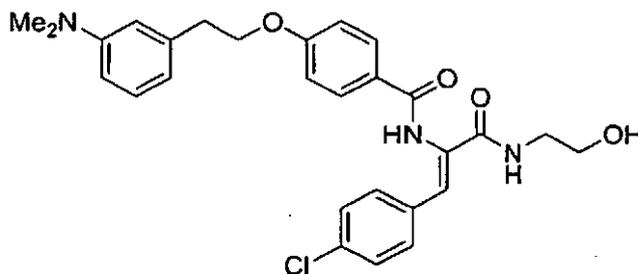
EM (BAR) m/z : 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,69 (1H, s), 7,97-7,93 (3H, m), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,12 (1H, t, J = 8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 6,70 (1H, s a), 6,63 (1H, d, J = 7 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,27 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7 Hz), 2,89 (6H, s), 1,90-1,84 (1H, m), 0,95-0,91 (2H, m), 0,67-0,64 (2H, m).

20 (Ejemplo

88)

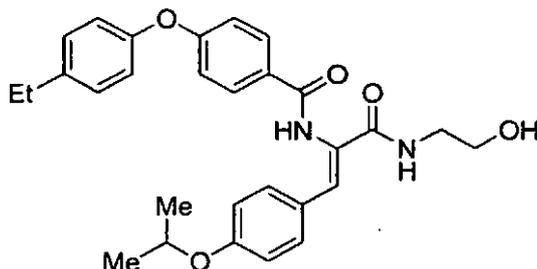
***N*-((*Z*)-2-(4-Clorofenil)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil)vinil)-4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-195)**



25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-(4-{2-[3-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzoil)glicina (241 mg) preparada en el Ejemplo 86 (86a) y 4-clorobenzaldehído (108 mg), dando la oxazolona correspondiente (227 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 160 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 508 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,72 (1H, s), 8,03 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, s), 7,09 (1H, t, J = 7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,67 (1H, s a), 6,60 (1H, d, J = 7 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4,62 (1H, t, J = 6 Hz), 4,25 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 2,87 (6H, s).

(Ejemplo 89) 4-(4-Etilfenoxi)-N-[(Z)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-335)**(89a) N-[4-(4-Etilfenoxi)benzoil]glicina**

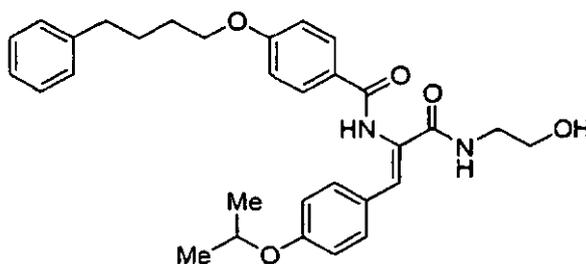
- 5 Se llevó a cabo una reacción de oxidación (que es el procedimiento divulgado en *Tetrahedron*, (1987), 43, 4767-4776), usando 4-(4-etilfenoxi)benzaldehído (que es el compuesto divulgado en *J. Med. Chem.*, (1996), 39, 3984-3997, 500 mg, 2,21 mmol). Se añadieron 2-metil-2-buteno (940 μ l, 8,84 mmol), dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (338 mg, 2,16 mmol) y clorito de sodio (80%, 875 mg, 7,74 mmol) a una solución de mezcla de *tert*-butanol (3,6 ml) y agua (1,0 ml) que contenía 4-(4-etilfenoxi)benzaldehído. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se terminó
- 10 la reacción con ácido clorhídrico 1 N. Tras la extracción con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se evaporó el disolvente, dando 622 mg de ácido 4-(4-etilfenoxi)benzoico (polvo blanco, rendimiento: cuantitativo). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9b), usando todo este ácido 4-(4-etilfenoxi)benzoico, dando 437 mg del compuesto del título (polvo rojo pálido, rendimiento: 66%).
- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,54 (1H, s a), 8,73 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,85 (2H, d, J = 9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9 Hz), 3,90 (2H, d, J = 6 Hz), 2,61 (2H, c, J = 7 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7 Hz).

(89b) (4Z)-2-[4-(4-Etilfenoxi)fenil]-4-(4-isopropoxibencilideno)-1,3-oxazol-5(4H)-ona

- 20 Se agitó una mezcla de N-[4-(4-etilfenoxi)benzoil]glicina (200 mg, 0,668 mmol) preparada en el Ejemplo 89 (89a) y anhídrido acético (0,38 ml, 4,03 mmol) a 80 °C durante 20 minutos. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción y luego se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y después se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:1, v/v), dando 2-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-1,3-oxazol-5(4H)-ona (120 mg, 0,427 mmol). Se disolvió toda esta
- 25 2-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-1,3-oxazol-5(4H)-ona en benceno (0,9 ml) y, a continuación, se añadió a la misma 4-isopropoxibenzaldehído (71 mg, 0,432 mmol) y trietilamina (24 μ l, 0,172 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas. Tras añadir agua a la solución de reacción, se extrajo la mezcla con una mezcla de disolventes de hexano y acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentraron, dando 181 mg del compuesto del título (aceite amarillo, rendimiento: 99%).
- 30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,13 (2H, d, J = 9 Hz), 8,08 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9 Hz), 4,69-4,62 (1H, m), 2,67 (2H, c, J = 7 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6 Hz), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(89c) 4-(4-Etilfenoxi)-N-[(Z)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

- 35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando (4Z)-2-[4-(4-etilfenoxi)fenil]-4-(4-isopropoxibencilideno)-1,3-oxazol-5(4H)-ona (181 mg, 0,422 mmol) preparada en el Ejemplo 89 (89b), dando 115 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro, rendimiento: 56%).
EM (BAR) m/z: 489 [M + H] $^+$;
- 40 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,73 (1H, s a), 8,00 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, t, J = 5 Hz), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64-4,58 (2H, m), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,62 (2H, c, J = 7 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz), 1,20 (3H, t, J = 8 Hz).

(Ejemplo 90) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(4-fenilbutoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-307)**(90a) N-[4-(4-Fenilbutoxi)benzoil]glicina**

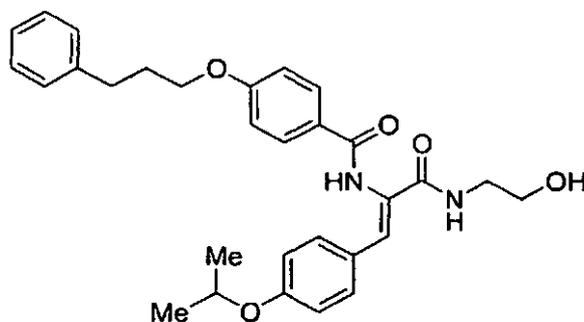
- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *terc*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (249 mg, 0,991 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 4-fenilbutan-1-ol (200 μ l, 1,30 mmol), dando 203 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 63%).

(90b) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(4-fenilbutoxi)benzamida

- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(4-fenilbutoxi)benzoil]glicina (203 mg) preparada en el Ejemplo 90 (90a) y 4-isopropoxibenzaldehído (108 μ l), dando la oxazolona correspondiente (167 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 110 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 517 $[M + H]^+$;

- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,63 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,86 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,29-7,25 (2H, m), 7,21-7,14 (4H, m), 7,01 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,07 (2H, t, $J = 5$ Hz), 3,42 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,21 (2H, c, $J = 6$ Hz), 2,65 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1,77-1,71 (4H, m), 1,22 (6H, d, $J = 6$ Hz).

(Ejemplo 91) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(3-fenilpropoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-301)

- 20 **(91a) Metiléster de N-(4-Hidroxibenzoil)glicina**

- 25 Se añadieron cloruro de oxalilo (4,0 ml, 45,9 mmol) y varias gotas de DMF a una solución de diclorometano (5 ml) que contenía ácido 4-benciloxibenzoico (2,29 g, 10,0 mmol) bajo un enfriamiento con hielo y, a continuación, se añadió más diclorometano (2,5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas y se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo resultante en diclorometano (20 ml), y se añadieron clorhidrato de metiléster de glicina (1,39 g, 11,1 mmol) y *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (4,4 ml, 25,2 mmol) a la misma bajo un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se añadió agua a la misma para completar la reacción. Se extrajo la mezcla con diclorometano, y se combinaron las capas orgánicas y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 3:4 a 0:1, v/v), dando metiléster de *N*-[4-(benciloxi)benzoil]glicina. A continuación, se disolvieron 1,66 g de este éster en una mezcla de disolventes de metanol (8 ml) y THF (8 ml). A la mezcla resultante, se añadió hidróxido de paladio al 20%-carbono (168 mg). Se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y luego se concentró, dando 1,19 g del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 85%).

- 35 Espectro de resonancia magnética nuclear de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,0 (1H, s), 8,65 (1H, t a, $J = 6$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3,95 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,63 (3H, s).

(91b) *N*-[4-(3-Fenilpropoxi)benzoil]glicina

Se disolvieron metiléster de *N*-(4-Hidroxibenzoil)glicina (0,34 g, 1,63 mmol) preparado en el Ejemplo 91 (91a), 3-fenilpropan-1-ol (0,23 ml, 1,70 mmol) y trifenilfosfina (457 mg, 1,74 mmol) en THF (6,5 ml) y, a esto, se añadió azodicarboxilato dietílico (0,88 ml, solución de tolueno al 40%, 1,76 mmol) mientras se agitaba bajo un enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3,5 horas y después se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano a hexano:acetato de etilo, 5:1, 3:1, 2:1 y 1:1, v/v), dando 490 mg de una sustancia oleaginosa.

Se disolvió toda esta sustancia oleaginosa en etanol (7,5 ml) y, a esto, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (3,80 ml, 7,60 mmol). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 horas y luego se enfrió con hielo. Se acidificó esta mezcla con ácido clorhídrico concentrado y luego se concentró. Tras evaporar el etanol, se recogió el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó mediante calentamiento a presión reducida, dando 318 mg del compuesto del título (rendimiento: 63%).

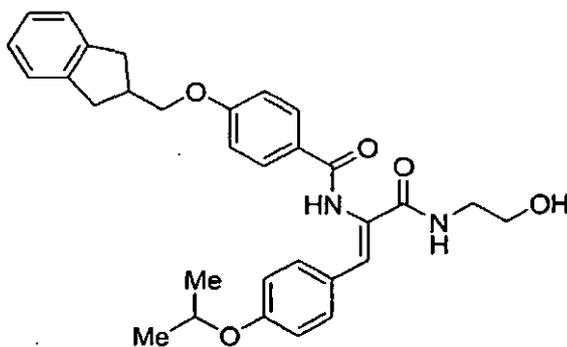
Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,6 (1H, s a), 8,67 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9 Hz), 7,30-7,17 (5H, m), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 4,03 (2H, t, J = 7 Hz), 3,90 (2H, d, J = 6 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7 Hz), 2,06-2,01 (2H, m).

(91 c) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(3-fenilpropoxi)benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(3-fenilpropoxi)benzoil]glicina (227 mg) preparada en el Ejemplo 91 (91b) y 4-isopropoxibenzaldehído (125 µl), dando la oxazolona correspondiente (244 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 130 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 503 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,64 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,86 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,29-7,17 (5H, m), 7,16 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 6 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7 Hz), 2,08-2,01 (2H, m), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 92) 4-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-ilmetoxi)-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-341)(92a) *N*-[4-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-ilmetoxi)benzoil]glicina

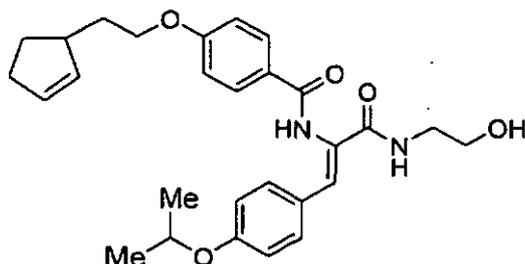
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (250 mg, 0,995 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilmetanol (que es el compuesto divulgado en *J. Med. Chem.*, (1989), 32, 1326-1334, 165 mg, 1,11 mmol), dando 263 mg del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, rendimiento: 85%).

(92b) 4-(2,3-Dihidro-1*H*-inden-2-ilmetoxi)-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ilmetoxi)benzoil]glicina (258 mg) preparada en el Ejemplo 92 (92a) y 4-isopropoxibenzaldehído (138 µl), dando la oxazolona correspondiente (279 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 130 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 515 [M + H]⁺;

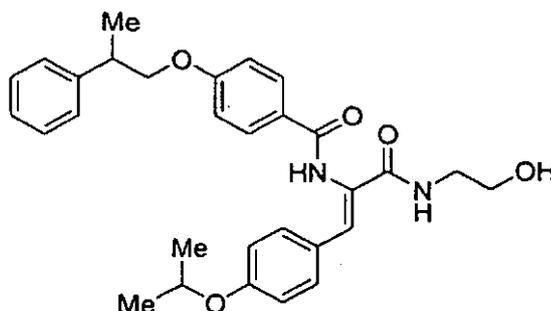
Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,68 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26-7,24 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,15-7,12 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64-4,59 (2H, m), 4,08 (2H, d, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,11 (2H, dd, J = 16 Hz, 8 Hz), 2,94 (1H, sept, J = 7 Hz), 2,81 (2H, dd, J = 16 Hz, 7 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 93) 4-(2-Ciclopenta-2-en-1-iletoxi)-N-[(Z)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-344)**(93a) N-[4-(2-Ciclopenta-2-en-1-iletoxi)benzoil]glicina**

- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (157 mg, 0,625 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-ciclopenta-2-en-1-iletanol (que es el compuesto divulgado en *J. Org. Chem.*, (2000), 65, 4241-4250, 85 mg, 0,75 mmol), dando 128 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 72%).

(93b) 4-(2-Ciclopenta-2-en-1-iletoxi)-N-[(Z)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(2-ciclopenta-2-en-1-iletoxi)benzoil]glicina (128 mg) preparada en el Ejemplo 93 (93a) y 4-isopropoxibenzaldehído (76 mg), dando la oxazolona correspondiente (90 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 75 mg de esta oxazolona, dando 77 mg del compuesto del título (polvo blanco).
p.f.: 67 a 70 °C;
- 15 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,94 (1H, s a), 7,82 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 9 Hz), 7,04 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 5 Hz), 6,80 (2H, d, J = 9 Hz), 5,80-5,76 (1H, m), 5,74-5,71 (1H, m), 4,52 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6 Hz), 3,73 (2H, t, J = 5 Hz), 3,45 (2H, c, J = 5 Hz), 3,33 (1H, s a), 2,88 (1H, t a, J = 6 Hz), 2,43-2,26 (2H, m), 2,17-2,07 (1H, m), 1,92 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,80 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,54-1,45 (1H, m), 1,32 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 94) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(2-fenilpropoxi)benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-347)**(94a) N-[4-(2-Fenilpropoxi)benzoil]glicina**

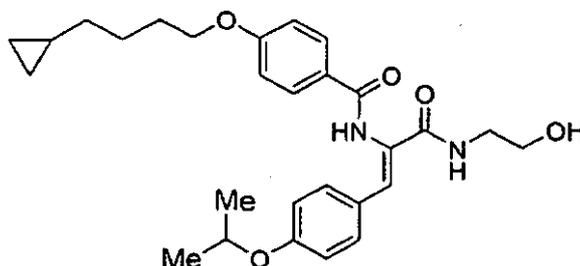
- 25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (247 mg, 0,983 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-fenilpropan-1-ol (185 μl, 1,32 mmol), dando 221 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 72%).

(94b) N-[(Z)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-(2-fenilpropoxi)benzamida

- 30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(2-fenilpropoxi)benzoil]glicina (219 mg) preparada en el Ejemplo 94 (94a) y 4-isopropoxibenzaldehído (121 μl), dando la oxazolona correspondiente (185 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 134 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).
EM (BAR) m/z: 503 [M + H]⁺;
- 35 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,63 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,85 (1H, t a, J = 6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35-7,29 (4H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,21-4,10 (2H, m), 3,41 (2H, c, J = 6 Hz), 3,25-3,18 (3H, m), 1,33 (3H, d, J = 7 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 95)

4-(4-Ciclopropilbutoxi)-N-[(Z)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida
(Compuesto ejemplar N° 1-350)

5 (95a) *N*-[4-(4-Ciclopropilbutoxi)benzoil]glicina

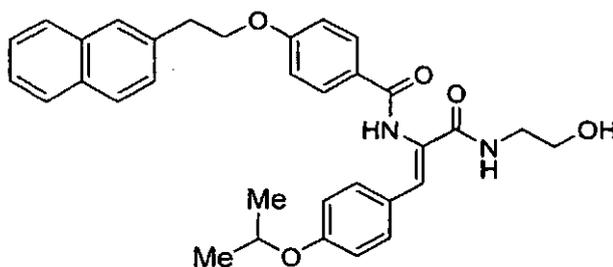
Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (251 mg, 1,00 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 4-ciclopropilbutan-1-ol (que es el compuesto divulgado en *J. Med. Chem.*, (1998), 41, 1112-1123, 137 mg, 1,20 mmol), dando 257 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 88%).

10 (95b) 4-(4-Ciclopropilbutoxi)-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-(4-ciclopropilbutoxi)benzoil]glicina (146 mg) preparada en el Ejemplo 95 (95a) y 4-isopropoxibenzaldehído (86 mg), dando la oxazolona correspondiente (94 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 55 mg del compuesto del título (polvo blanco).

15 p.f.: 53 a 55 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,14 (1H, s a), 7,81 (2H, d, J = 9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (1H, s), 6,97 (1H, t, J = 5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 6,77 (2H, d, J = 9 Hz), 4,51 (1H, sept, J = 6 Hz), 3,98 (2H, t, J = 6 Hz), 3,68 (2H, t, J = 5 Hz), 3,40 (2H, c, J = 5 Hz), 1,88-1,77 (2H, m), 1,62-1,51 (2H, m), 1,31 (6H, d, J = 6 Hz), 1,32-1,26 (2H, m), 0,73-0,65 (1H, m), 0,45-0,41 (2H, m), 0,05-0,02 (2H, m).

20 **(Ejemplo 96) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(2-naftil)etoxi]benzamida**
(Compuesto ejemplar N° 1-353)(96a) *N*-[4-[2-(2-Naftil)etoxi]benzoil]glicina

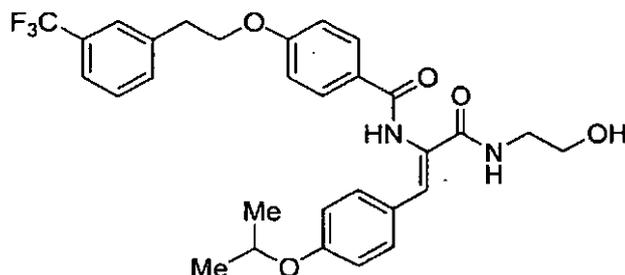
25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (251 mg, 1,00 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-(2-naftil)etanol (207 mg, 1,20 mmol), dando 314 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 90%).

(96b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietyl)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(2-naftil)etoxi]benzamida

30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-[2-(2-naftil)etoxi]benzoil]glicina (140 mg) preparada en el Ejemplo 96 (96a) y 4-isopropoxibenzaldehído (69 mg), dando la oxazolona correspondiente (108 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 81 mg de esta oxazolona, dando 57 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 78 a 79 °C;

35 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,03 (1H, s a), 7,82-7,75 (5H, m), 7,69 (1H, s), 7,47-7,37 (3H, m), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz), 6,97 (1H, s), 6,88-6,86 (3H, m), 6,74 (2H, d, J = 9 Hz), 4,47 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6 Hz), 3,67 (2H, t, J = 5 Hz), 3,39 (2H, c, J = 5 Hz), 3,25 (2H, t, J = 6 Hz), 1,28 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 97) *N*-[(*Z*)-1-[[2-(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi}benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-356)**(97a) *N*-[4-{2-[3-(Trifluorometil)fenil]etoxi}benzoil]glicina**

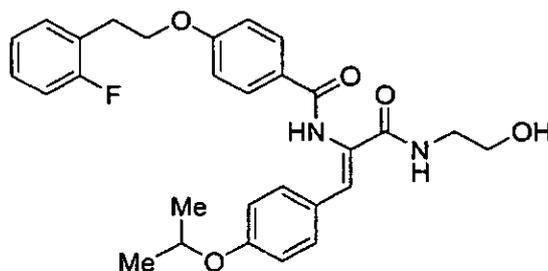
- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (502 mg, 2,00 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-[3-(trifluorometil)fenil]etanol (330 µl, 2,20 mmol), dando 368 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 80%).

(97b) *N*-[(*Z*)-1-[[2-(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi}benzamida

- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-(4-{2-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi}benzoil)glicina (368 mg) preparada en el Ejemplo 97 (97a) y 4-isopropoxibenzaldehído (174 µl), dando la oxazolona correspondiente (338 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 311 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

15 EM (BAR) *m/z*: 557 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,68 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 7 Hz), 7,89 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,74 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7 Hz), 7,62-7,55 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,06 (2H, d, J = 8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 4,64-4,58 (2H, m), 4,34 (2H, d, J = 6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24-3,17 (4H, m), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo98)**4-[2-(2-Fluorofenil)etoxi]-*N*-[(*Z*)-1-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-359)****(98a) *N*-[4-[2-(2-Fluorofenil)etoxi]benzoil]glicina**

- 25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (231 mg, 0,919 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-(2-fluorofenil)etanol (137 µl, 1,02 mmol), dando 214 mg del compuesto del título (polvo blanco rendimiento: 73%).

(98b) 4-[2-(2-Fluorofenil)etoxi]-*N*-[(*Z*)-1-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

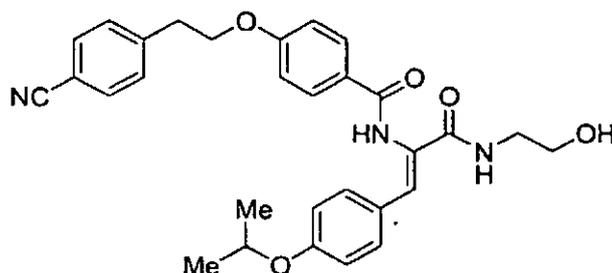
- 30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-[4-[2-(2-fluorofenil)etoxi]benzoil]glicina (214 mg) preparada en el Ejemplo 98 (98a) y 4-isopropoxibenzaldehído (118 µl), dando la oxazolona correspondiente (232 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 168 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) *m/z*: 507 [M + H]⁺;

- 35 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,68 (1H, s), 7,98 (2H, d, J = 8 Hz), 7,90 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,48-7,42 (3H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,22-7,16 (3H, m), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 4,64-4,59 (2H, m), 4,29 (2H, t, J = 7 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7 Hz), 1,23 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo99)

4-[2-(4-Cianofenil)etoxi]-N-[(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-362)



5

(99a) *N*-{4-[2-(4-Cianofenil)etoxi]benzoil}glicina

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxi)benzoil}glicina (582 mg, 3,83 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 4-(2-hidroxi)etil}benzonitrilo (592 mg, 4,02 mmol), dando 226 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 46%).

10 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,5 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,53 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 4,29 (2H, t, J = 7 Hz), 3,87 (2H, d, J = 6 Hz), 3,15 (2H, t, J = 7 Hz).

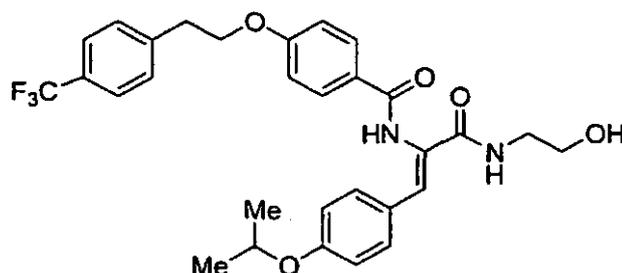
(99b) 4-[2-(4-Cianofenil)etoxi]-*N*-[(Z)-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida

15 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-cianofenil)etoxi]benzoil}glicina (226 mg) preparada en el Ejemplo 99 (99a) y 4-isopropoxibenzaldehído (121 μl), dando la oxazolona correspondiente (217 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 128 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 514 [M + H]⁺;

20 Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9,65 (1H, s), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,87 (1H, t a, J = 5 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 7 Hz), 3,42 (2H, c, J = 6 Hz), 3,21 (2H, c, J = 6 Hz), 3,16 (2H, t, J = 7 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 100) *N*-[(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-365)



25

(100a) *N*-{4-[2-[4-(Trifluorometil)fenil]etoxi]benzoil}glicina

30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxi)benzoil}glicina (251 mg, 1,00 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-[4-(trifluorometil)fenil]etanol (209 mg, 1,10 mmol) preparado de acuerdo con el procedimiento divulgado en el documento (*J. Med. Chem.*, (2002), 45, 4321-4335), dando 278 mg del compuesto del título (polvo blanco rendimiento: cuantitativo).

(100b) *N*-[(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etoxi]benzamida

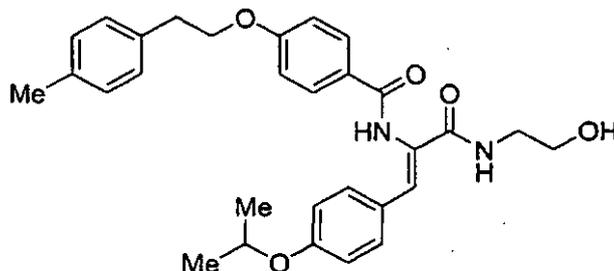
35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etoxi]benzoil}glicina (278 mg) preparada en el Ejemplo 100 (100a) y 4-isopropoxibenzaldehído (130 mg), dando la oxazolona correspondiente (180 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 28 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z: 557 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,79 (3H, d a, $J = 9$ Hz), 7,57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,03 (1H, s), 6,89 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,72-6,68 (1H, m), 4,51 (1H, sept, $J = 6$ Hz), 4,23 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,74 (2H, s a), 3,46 (2H, c, $J = 5$ Hz), 3,17 (3H, t a, $J = 7$ Hz), 1,31 (6H, d, $J = 6$ Hz).

5 (Ejemplo101)

***N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(4-metilfenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-368)**



(101 a) *N*-{4-[2-(4-Metilfenil)etoxi]benzoil}glicina

- 10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1b), usando *tert*-butiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (275 mg, 1,09 mmol) preparado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-(4-metilfenil)etanol (159 μl , 1,14 mmol), dando 306 mg del compuesto del título (sólido cristalino incoloro, rendimiento: 90%).

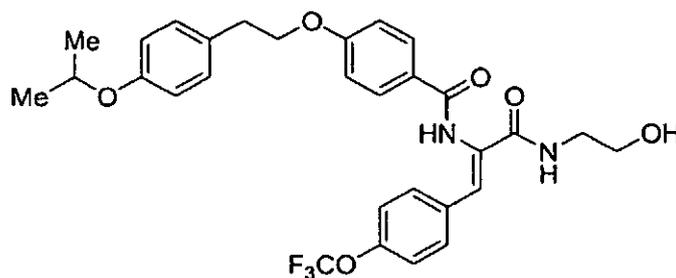
(101b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(4-metilfenil)etoxi]benzamida

- 15 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]benzoil}glicina (306 mg) preparada en el Ejemplo 101 (101a) y 4-isopropoxibenzaldehído (176 mg), dando la oxazolona correspondiente (335 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando toda esta oxazolona, dando 300 mg del compuesto del título (sólido amorfo amarillo claro).

EM (BAR) m/z : 503 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

- 20 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,63 (1H, s a), 7,94 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,86 (1H, t a, $J = 5$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,63-4,57 (2H, m), 4,24 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,42 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,21 (2H, c, $J = 6$ Hz), 3,01 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,22 (6H, d, $J = 6$ Hz).

(Ejemplo 102) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]-4-[2-(4-isopropoxifenil)etoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-373)



25

(102a) *N*-{4-[2-(4-Isopropoxifenil)etoxi]benzoil}glicina

- 30 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 78 (78a), usando etiléster de *N*-(4-hidroxibenzoil)glicina (que es el compuesto divulgado en *J. Med. Chem.*, (1999), 42, 1041-1052, 397 mg, 2,20 mmol) y 2-(4-isopropoxifenil)etanol (que es el compuesto divulgado en *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, (1983), 619-624, 447 mg, 2,00 mmol), dando 636 mg del compuesto del título (polvo blanco, rendimiento: 82%).

(102b) *N*-[(*Z*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]-4-[2-(4-isopropoxifenil) etoxi]benzamida

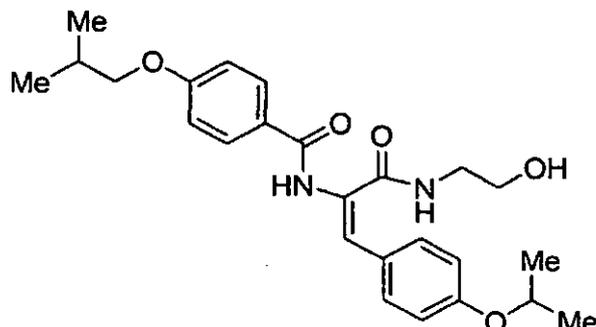
- 35 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-{4-[2-(4-isopropoxifenil)etoxi]benzoil}glicina (228 mg) preparada en el Ejemplo 102 (102a) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (96 μl), dando la oxazolona correspondiente (207 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1d), usando 204 mg de esta oxazolona, dando 171 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

EM (BAR) m/z : 573 $[\text{M} + \text{H}]^+$;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9,76 (1H, s a), 8,05 (1H, t, $J = 6$ Hz),

7,92 (2H, d, J = 9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9 Hz), 4,62 (1H, t, J = 5 Hz), 4,55 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,22 (2H, t, J = 7 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,22 (2H, c, J = 6 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7 Hz), 1,24 (6H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 103) *N*-[(*E*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-isobutoxibenzamida



5

(103a) 2-(4-Isobutoxifenil)-4-(4-isopropoxibencilideno)-1,3-oxazol-5 (4*H*)-ona

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 1 (1c), usando *N*-(4-isobutoxibenzoil)glicina (5,00 g) preparada en el Ejemplo 30 (30a) y 4-isopropoxibenzaldehído (3,59 g), dando la oxazolona correspondiente (4,21 g). A continuación, se disolvieron 313 mg de esta oxazolona en una solución de bromuro de hidrógeno al 33%-ácido acético (5,0 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante durante 0,5 horas y después se vertió en agua enfriada con hielo. Se recogieron los cristales precipitados mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, dando 282 mg del compuesto del título (polvo amarillo, rendimiento: 84%, una mezcla de isómero 4*E*/isómero 4*Z* = 4,6/1).

EM (BAR) *m/z*: 380 [M + H]⁺;

Isómero 4*E*: Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,18 (2H, d, J = 9 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,45 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9 Hz), 4,66 (1H, quint, J = 6 Hz), 3,80 (2H, d, J = 6 Hz), 2,12 (1H, sept, J = 6 Hz), 1,38 (6H, d, J = 5 Hz), 1,05 (6H, d, J = 7 Hz).

15

(103b) *N*-[(*E*)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-isobutoxibenzamida

Se añadió 2-aminoetanol (50 μl, 0,828 mmol) a una solución de tolueno (2,0 ml) que contenía 2-(4-isobutoxifenil)-4-(4-isopropoxibencilideno)-1,3-oxazol-5(4*H*)-ona (151 mg, 0,398 mmol, una mezcla de isómero 4*E*/isómero 4*Z* = 4,6/1) preparada en el Ejemplo 103 (103a). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 15 minutos y luego se añadió agua a esta solución de reacción. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se evaporó el disolvente y el residuo resultante se purificó por cromatografía de capa fina para su separación (acetato de etilo), dando 37 mg del compuesto del título (sólido blanco, rendimiento: 21%). [Además, se obtuvieron 53 mg del correspondiente isómero *Z* del compuesto del título (sólido blanco, rendimiento: 30%).]

20

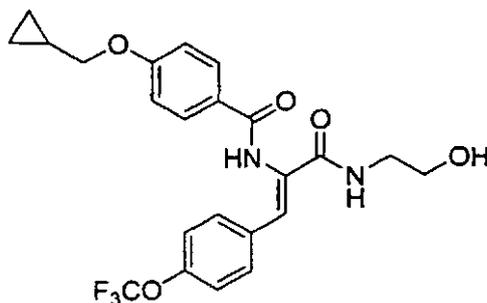
EM (BAR) *m/z*: 441 [M + H]⁺;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,50 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 6,17 (1H, t a, J = 6 Hz), 4,56 (1H, sept, J = 6 Hz), 3,77 (2H, d, J = 7 Hz), 3,61 (2H, t, J = 5 Hz), 3,36 (2H, c, J = 5 Hz), 2,11 (1H, sept, J = 7 Hz), 1,35 (6H, d, J = 6 Hz), 1,04 (6H, d, J = 7 Hz).

30

(Ejemplo 104)

4-(Ciclopropilmetoxi)-*N*-[(*Z*)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-440)



Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(ciclopropilmetoxi)benzoil]glicina (499 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (300 μl),

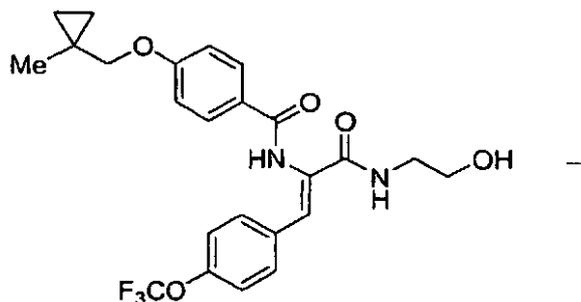
35

dando la oxazolona correspondiente (668 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 698 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 144 a 145 °C;

5 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,77 (1H, s a), 8,06 (1H, t, J = 6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,63 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6 Hz), 3,90 (2H, d, J = 7 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,28-1,21 (1H, m), 0,61-0,57 (2H, m), 0,36-0,32 (2H, m).

(Ejemplo 105) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[(1-metilciclopropil)metoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-443)

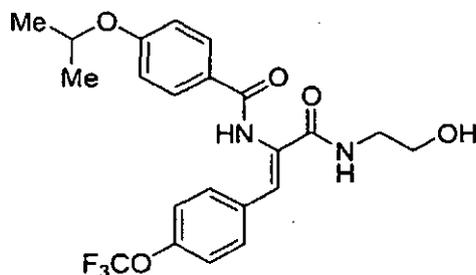


10 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-{4-[(1-metilciclopropil)metoxi]benzoil}glicina (363 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (207 μl), dando la oxazolona correspondiente (532 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 545 mg del compuesto del título (polvo blanco).

15 p.f.: 170 a 173 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,77 (1H, s a), 8,06 (1H, t, J = 6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,63 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6 Hz), 3,84 (2H, s), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,19 (3H, s), 0,55-0,53 (2H, m), 0,42-0,40 (2H, m).

20 **(Ejemplo 106) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-isopropoxibenzamida (Compuesto ejemplar N° 1-415)**



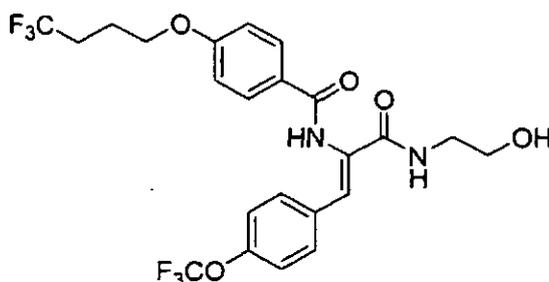
25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-isopropoxibenzoil)glicina (que es el compuesto divulgado en *Tetrahedron Lett.*, (1995), 36, 6193-6196, 380 mg) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (240 μl), dando la oxazolona correspondiente (548 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 588 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 142 a 146 °C;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,77 (1H, s a), 8,05 (1H, t, J = 6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 4,74 (1H, sept, J = 6 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,29 (6H, d, J = 6 Hz).

35

(Ejemplo 107) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-506)



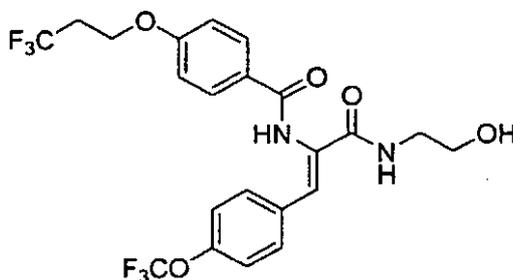
5

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzoil]glicina (350 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (172 μ l), dando la oxazolona correspondiente (337 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 297 mg del compuesto del título (polvo blanco).

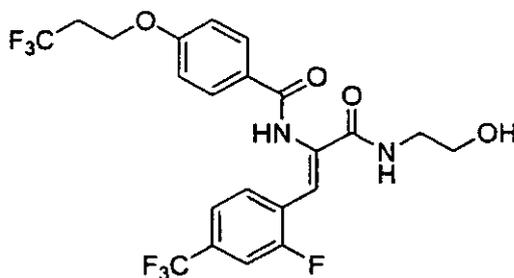
10 p.f.: 160 a 163 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,79 (1H, s a), 8,06 (1H, t, J = 6 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 2,56-2,38 (2H, m), 2,00-1,93 (2H, m).

(Ejemplo 108)

15 *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi) benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-277)20 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoil]glicina (291 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (150 μ l), dando la oxazolona correspondiente (390 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 349 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 159 a 160 °C;

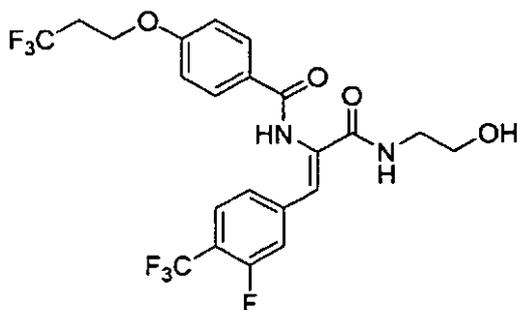
25 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,82 (1H, s a), 8,08 (1H, t, J = 6 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64 (1H, t, J = 6 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 2,87-2,78 (2H, m).(Ejemplo 109) *N*-{(Z)-2-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}vinil}-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida

Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoil]glicina (300 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 2-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído (150 μ l), dando la oxazolona correspondiente (265 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 286 mg del compuesto del título (polvo blanco).

5 p.f.: 203 a 205 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,83 (1H, s), 8,26 (1H, t, J = 5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9 Hz), 7,71 (2H, d, J = 9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 7,06 (1H, s), 4,65 (1H, t, J = 5 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6 Hz), 3,46 (2H, c, J = 6 Hz), 3,25 (2H, c, J = 6 Hz), 2,88-2,77 (2H, m).

10 **(Ejemplo 110) *N*-{(Z)-2-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1-[(2-hidroxi)etil]amino]carbonil}vinil-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida**

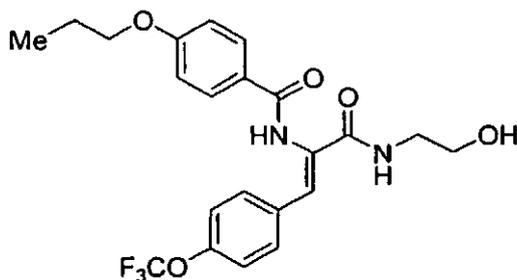


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoil]glicina (300 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 3-fluoro-4-trifluorometilbenzaldehído (208 mg), dando la oxazolona correspondiente (274 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 281 mg del compuesto del título (polvo amarillo claro).

15 p.f.: 185 a 186 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,90 (1H, s), 8,23 (1H, t, J = 6 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,76 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 13 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz), 2,89-2,77 (2H, m).

20 **(Ejemplo 111) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-propoxibenzamida**

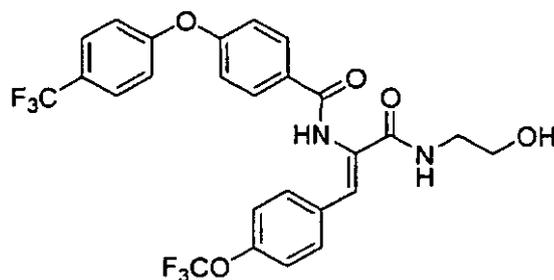


Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-(4-propoxibenzoi)glicina (que es el compuesto divulgado en *Chem. Abstr.*, (1974), 80, 60167w, 403 mg) y 4-trifluorometoxibenzaldehído (255 μ l), dando la oxazolona correspondiente (461 mg). A continuación, se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 353 mg del compuesto del título (sólido amorfo blanco).

25 p.f.: 185 a 186 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9,79 (1H, s), 8,07 (1H, t, J = 6 Hz), 7,95 (2H, d, J = 9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, s), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 4,64 (1H, t, J = 6 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6 Hz), 3,44 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz), 1,80-1,71 (2H, m), 0,99 (3H, t, J = 7 Hz).

30 **(Ejemplo 112) *N*-{(Z)-1-[(2-Hidroxi)etil]amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida (Compuesto ejemplar N° 1-519)**



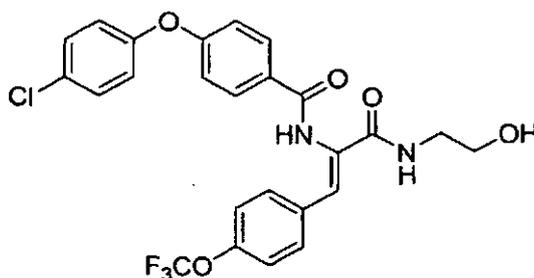
5 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzoil}glicina (382 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 4-trifluorometoxibenzaldehído (169 μ l), dando la oxazolona correspondiente (256 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 256 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 84 a 86 °C;

Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,96 (1H, s a), 8,12 (1H, t, J = 6 Hz), 8,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,66 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26-7,19 (5H, m), 4,64 (1H, t, J = 6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,24 (2H, c, J = 6 Hz).

10 **(Ejemplo113)**

4-(4-Clorofenoxi)-*N*-{(Z)-1-[[2-(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]benzamida



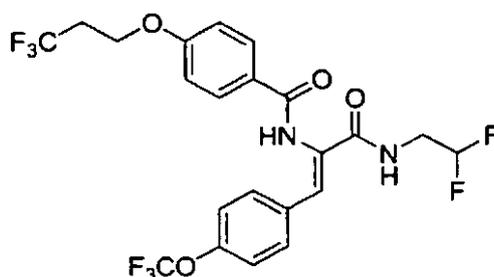
15 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9c), usando *N*-[4-(4-clorofenoxi)benzoil]glicina (333 mg) preparada mediante el mismo procedimiento que en el Ejemplo 9 (9b) y 4-trifluorometoxibenzaldehído (163 μ l), dando la oxazolona correspondiente (270 mg). Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando toda esta oxazolona, dando 248 mg del compuesto del título (polvo blanco).

p.f.: 77 a 82 °C;

20 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,91 (1H, s a), 8,09 (1H, t, J = 6 Hz), 8,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 4,63 (1H, t, J = 6 Hz), 3,45 (2H, c, J = 6 Hz), 3,23 (2H, c, J = 6 Hz).

(Ejemplo114)

***N*-{(Z)-1-[[2-(2-Difluoroetil)amino]carbonil]-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil]-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida**



25 Se llevó a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 9 (9d), usando la oxazolona (223 mg) preparada en el procedimiento de fabricación del Ejemplo 108 y 2,2-difluoroetilamina (49 mg), dando 180 mg del compuesto del título (polvo blanco). p.f.: 142 to 143°C;

30 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,89 (1H, s), 8,53 (1H, t, J = 6 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9 Hz), 7,20 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 6,03 (1H, tt, J = 56 Hz, 4 Hz), 4,30 (2H, t, J = 6 Hz), 3,59-3,51 (2H, m), 2,87-2,78 (2H, m).

Además de los Ejemplos 1 a 114 anteriormente mencionados, también se sintetizaron de manera similar los

ES 2 402 936 T3

compuestos mostrados en la Tabla 4. En la Tabla 4, los números de los compuestos ejemplares iguales a los de las Tablas 1, 2 y 3 anteriormente mencionadas representan los mismos compuestos

(Tabla 4)

Compuesto ejemplar N°	Estado	Punto de fusión (°C)	EM(BAR) ([M+H] ⁺)
1-6	sólido cristalino incoloro	142-143	
1-20	sólido cristalino incoloro	76-80	
1-21	sólido cristalino incoloro	85-89	
1-22	sólido cristalino incoloro	198-200	
1-23	sólido cristalino incoloro	183-185	
1-24	sólido cristalino incoloro	125-128	
1-25	sólido cristalino incoloro	177-179	
1-26	sólido amorfo blanco		465
1-27	sólido amorfo blanco		439
1-28	sólido amorfo blanco		477
1-29	sólido cristalino amarillo claro	107-110	
1-30	sólido cristalino incoloro	194-197	
1-31	sólido cristalino incoloro	154-156	
1-31	(clorhidrato) sólido cristalino amarillo	162-165	
1-32	sólido cristalino incoloro	138-140	
1-33	sólido cristalino incoloro	191-193	
1-34	sólido cristalino amarillo claro	106-109	
1-35	sólido cristalino amarillo claro	93-96	
1-36	sólido cristalino amarillo claro	110-113	
1-37	sólido amorfo amarillo claro		476
1-38	sólido cristalino incoloro	194-196	
1-39	sólido cristalino incoloro	208(desc.)	
1-40	sólido cristalino incoloro	74-77	
1-41	sólido amorfo amarillo claro	70-80	
1-42	sólido amorfo amarillo claro		453
1-43	sólido cristalino incoloro	143-145	
1-44	sólido cristalino incoloro	135-137	
1-45	sólido amorfo amarillo claro		495
1-46	sólido cristalino incoloro	103-107	
1-47	sólido cristalino incoloro	133-134	
1-48	sólido amorfo blanco		455
1-49	sólido cristalino incoloro	121-123	
1-50	sólido cristalino incoloro	129-130	
1-51	sólido amorfo amarillo claro		467
1-52	sólido amorfo amarillo claro		477
1-53	sólido amorfo blanco		495
1-54	sólido cristalino incoloro	166-168	
1-55	sólido amorfo amarillo	66-78	489
1-71	sólido cristalino incoloro	164-166	
1-73	sólido amorfo amarillo claro		471
1-110	sólido cristalino incoloro	156-158	

ES 2 402 936 T3

(continuación)

Compuesto ejemplar N°	Estado	Punto de fusión (°C)	EM(BAR) ([M+H] ⁺)
1-126	sólido cristalino incoloro	123-125	
1-147	sólido amorfo blanco		517
1-164	sólido amorfo blanco		530
1-168	sólido cristalino incoloro	190-192	
1-175	sólido amorfo blanco		520
1-249	sólido cristalino incoloro	73-76	
1-250	sólido cristalino incoloro	168-170	
1-254	sólido cristalino incoloro	169-171	
1-257	sólido cristalino incoloro	195-197	
1-259	sólido cristalino incoloro	180-183	
1-262	sólido amorfo blanco		465
1-263	sólido amorfo incoloro		475
1-272	sólido cristalino incoloro	142-144	
1-273	sólido amorfo blanco		443
1-275	sólido cristalino incoloro	138-140	
1-281	sólido cristalino incoloro	170-172	
1-284	sólido cristalino incoloro	59-62	
1-290	sólido cristalino incoloro	144-146	
1-293	sólido amorfo blanco		476
1-315	sólido amorfo blanco		503
1-319	sólido amorfo blanco		513
1-320	sólido cristalino incoloro	103-105	
1-321	sólido cristalino incoloro	138-140	
1-322	sólido cristalino incoloro	158-159	
1-341	sólido amorfo blanco		501
1-372	sólido amorfo blanco		529
1-374	sólido cristalino incoloro	141-144	
1-377	sólido cristalino amarillo claro	112-114	
1-380	sólido cristalino incoloro	120-122	
1-383	sólido amorfo blanco		412
1-386	sólido cristalino incoloro	82-85	
1-389	sólido cristalino amarillo claro	97-100	
1-392	sólido cristalino incoloro	141-143	
1-395	sólido cristalino incoloro	205-207	
1-398	sólido cristalino incoloro	79-81	
1-401	sólido amorfo blanco		425
1-404	sólido amorfo blanco		435
1-407	sólido amorfo blanco		451
1-410	sólido cristalino amarillo claro	81-84	
1-413	sólido cristalino amarillo claro	92-95	
1-416	sólido amorfo blanco		441
1-419	sólido cristalino amarillo claro	75-78	
1-422	sólido amorfo blanco		481
1-425	sólido cristalino incoloro	176-178	

ES 2 402 936 T3

(continuación)		
Compuesto ejemplar N°	Estado	Punto de fusión (°C) EM(BAR) ([M+H] ⁺)
1-428	sólido cristalino incoloro	94-97
1-431	sólido amorfo blanco	467
1-432	sólido amorfo blanco	465
1-434	sólido cristalino incoloro	156-158
1-435	sólido cristalino incoloro	89-92
1-438	sólido amorfo blanco	439
1-441	sólido cristalino incoloro	90-92
1-444	sólido cristalino incoloro	165-167
1-447	sólido cristalino incoloro	79-81
1-450	sólido cristalino incoloro	94-96
1-451	sólido amorfo blanco	465
1-453	sólido cristalino incoloro	191-193
1-454	sólido cristalino incoloro	178-180
1-457	sólido amorfo blanco	495
1-460	sólido amorfo blanco	533
1-463	sólido amorfo blanco	495
1-466	sólido amorfo amarillo claro	481
1-467	sólido amorfo blanco	479
1-468	sólido cristalino incoloro	144-145
1-469	sólido cristalino incoloro	165-167
1-470	sólido cristalino incoloro	155-156
1-471	sólido cristalino incoloro	179-181
1-472	sólido cristalino incoloro	151-153
1-473	sólido cristalino incoloro	60-62
1-476	sólido cristalino incoloro	137-139
1-477	sólido cristalino incoloro	70-73
1-480	sólido cristalino incoloro	72-74
1-483	sólido cristalino incoloro	89-92
1-486	sólido amorfo blanco	453
1-489	sólido amorfo blanco	467
1-492	sólido amorfo blanco	431
1-495	sólido cristalino incoloro	84-86
1-498	sólido amorfo blanco	445
1-501	sólido cristalino incoloro	86-88
1-504	sólido cristalino incoloro	70-73
1-507	sólido cristalino incoloro	71-74
1-510	sólido amorfo blanco	399
1-513	sólido amorfo blanco	461
1-515	sólido amorfo blanco	469
1-517	sólido amorfo amarillo claro	529
1-520	sólido cristalino incoloro	193-195
1-523	sólido amorfo amarillo	501
1-526	sólido amorfo amarillo claro	499
1-529	sólido amorfo blanco	531
1-532	sólido cristalino incoloro	87-88

ES 2 402 936 T3

(continuación)			
Compuesto ejemplar N°	Estado	Punto de fusión (°C)	EM(BAR) ([M+H] ⁺)
1-535	sólido cristalino amarillo claro	90-92	
1-538	sólido amorfo blanco		532
1-541	sólido cristalino incoloro	81-83	
1-544	sólido amorfo amarillo claro		549 (IEN ⁺)
1-545	sólido amorfo blanco		547
1-546	sólido amorfo blanco		575
1-547	sólido amorfo amarillo claro		557 (IEN ⁺)
1-550	sólido cristalino incoloro	65-68	
1-553	sólido amorfo blanco		547
1-556	sólido cristalino incoloro	81-83	
1-559	sólido amorfo blanco		571
1-562	sólido amorfo blanco		563
1-565	sólido amorfo blanco		504
1-565	(clorhidrato) sólido cristalino incoloro	96-98	
1-568	(clorhidrato) sólido cristalino incoloro	77-80	
1-571	sólido cristalino amarillo claro	64-68	
1-574	sólido cristalino amarillo claro	61-65	
1-577	sólido amorfo marrón claro		510
1-580	sólido cristalino incoloro	61-64	
1-583	sólido amorfo amarillo claro		546
1-586	sólido cristalino incoloro	146-148	
1-589	sólido amorfo blanco		483
1-592	sólido amorfo blanco	165-167	465
1-593	sólido amorfo blanco		471
1-596	sólido amorfo blanco		497
1-599	sólido cristalino incoloro	177-179	
1-600	sólido cristalino incoloro	147	
1-603	sólido amorfo blanco		519
1-606	sólido amorfo amarillo claro		533
1-609	sólido amorfo blanco		467
1-612	sólido cristalino amarillo claro	107-109	
1-618	sólido cristalino incoloro	137-138	
1-623	sólido amorfo amarillo		571
1-624	sólido amorfo blanco		531
1-625	sólido amorfo blanco		537
1-626	sólido amorfo amarillo		559
1-627	sólido amorfo blanco		525
1-629	sólido cristalino marrón	89-93	
1-630	sólido amorfo rosa		584
1-631	sólido cristalino incoloro	159-160	
1-632	sólido amorfo blanco		535
2-1	sólido cristalino incoloro	129-131	
2-2	sólido amorfo blanco		483
2-3	sólido cristalino incoloro	89-91	413
2-4	sólido amorfo incoloro		441

ES 2 402 936 T3

(continuación)		
Compuesto ejemplar N°	Estado	Punto de fusión (°C) EM(BAR) ([M+H] ⁺)
2-5	sólido cristalino incoloro	64-66
2-6	sólido cristalino incoloro	150-152
2-7	sólido cristalino amarillo claro	147-149
2-8	sólido amorfo amarillo claro	467
2-9	sólido cristalino incoloro	86-89
2-10	sólido cristalino incoloro	68-70
2-11	sólido cristalino incoloro	113-115
2-12	sólido amorfo blanco	64-70 595
2-13	sólido cristalino incoloro	155-158
2-14	sólido cristalino amarillo claro	133-135
2-15	sólido cristalino incoloro	107-110
2-16	sólido cristalino incoloro	184-187
2-17	sólido cristalino incoloro	123-126
2-18	sólido cristalino amarillo claro	82-84
2-19	sólido cristalino amarillo claro	74-76
2-20	sólido cristalino incoloro	80-83
2-21	sólido amorfo blanco	51-54 459
3-1	sólido cristalino incoloro	156-158
3-1	(isómero <i>R</i>) sólido cristalino incoloro	75-78
3-1	(isómero <i>S</i>) sólido cristalino incoloro	75-77
3-2	sólido cristalino incoloro	76-78
3-3	sólido cristalino incoloro	144-146
3-4	sólido cristalino incoloro	182-184
3-5	sólido cristalino incoloro	88-90
3-6	(isómero <i>R</i>) sólido cristalino incoloro	82-85
3-6	(isómero <i>S</i>) sólido cristalino incoloro	82-84
3-7	sólido cristalino incoloro	85-87
3-8	sólido amorfo amarillo claro	70-75 455
3-9	sólido cristalino incoloro	135-137
3-10	sólido cristalino incoloro	156-159
3-11	sólido cristalino amarillo claro	151-153
3-12	sólido cristalino incoloro	123-125
3-13	sólido amorfo blanco	481
3-14	sólido cristalino incoloro	156-158
3-15	sólido cristalino amarillo	147-149
3-16	sólido cristalino incoloro	103-105
3-17	sólido cristalino amarillo claro	101-103
3-18	sólido cristalino incoloro	112-115
3-19	sólido cristalino incoloro	186-190
3-20	sólido amorfo blanco	477
3-21	sólido cristalino incoloro	488
3-22	sólido cristalino marrón	229-232
3-23	sólido cristalino incoloro	96-99
3-24	sólido cristalino incoloro	74-76
3-25	sólido cristalino incoloro	60-62

(continuación)

Compuesto ejemplar N°	Estado	Punto de fusión (°C)	EM(BAR) ([M+H] ⁺)
3-26	sólido cristalino incoloro	179-180	
3-27	sólido cristalino incoloro	93-95	
3-28	sólido cristalino amarillo claro	195-197	
3-29	sólido cristalino incoloro	176-177	
3-30	sólido cristalino incoloro	83-85	
3-31	sólido cristalino incoloro	240-241	
3-32	sólido cristalino amarillo	208-211	
3-33	sólido cristalino incoloro	98-101	
3-34	sólido cristalino amarillo claro	107-109	
3-35	sólido amorfo blanco	87-91	540
3-36	sólido cristalino incoloro	134-136	
3-37	sólido cristalino amarillo claro	153-155	
3-38	sólido cristalino incoloro	101-103	
3-39	sólido amorfo amarillo claro	86-101	467
3-40	sólido amorfo blanco	108-110	566
3-41	sólido cristalino incoloro	224-226	
3-42	sólido amorfo incoloro		426
3-43	sólido amorfo blanco		442
3-44	sólido amorfo blanco		441
3-45	sólido amorfo blanco		457

En la Tabla 4, "desc." significa temperatura de descomposición.

(Ejemplo de ensayo 1) Evaluación de la actividad de disminución de la concentración de calcio en sangre

5 La concentración de calcio en sangre en un organismo vivo está estrictamente controlada y se mantiene constantemente mediante absorción intestinal y secreción urinaria y liberación (reabsorción ósea) y adhesión (formación ósea) en tejidos óseos. En una rata inmadura, que es muy activa en cuanto a la reabsorción y formación ósea, la concentración de calcio en sangre disminuye significativamente suprimiendo fuertemente la reabsorción ósea. La actividad supresora de la reabsorción ósea de los compuestos de acuerdo con la presente invención se evaluó administrando los compuestos a ratas inmaduras y observando disminuciones en la concentración de calcio en sangre como un índice de la actividad.

10 El ensayo se realizó usando ratas Wistar macho de 4 semanas de vida en ayunas durante 12 a 24 horas. Cada compuesto a ensayar se suspendió en metil celulosa (MC) al 0,5%. La suspensión se administró por vía oral a las ratas a una dosis de 5 ml/kg. De manera similar, a ratas de un grupo de control normal se les administró solo MC al 0,5%. Después, se extrajo sangre de la vena yugular de la rata con anestesia con éter 6 horas después de la administración de cada compuesto de ensayo o MC al 0,5%. La sangre se centrifugó inmediatamente (10000 rpm, 5 minutos) a temperatura ambiente para separar el suero. La concentración de calcio de cada suero se midió usando un autoanalizador (JEOL, JCA-BM2250). En cada grupo de ensayo se usaron cinco ratas.

15 Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente Tabla 5. La evaluación se realizó mediante un ensayo comparativo con el grupo de control normal y basándose en la tasa de disminución de concentración de calcio en suero (%) calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tasa de disminución de concentración de calcio en suero (%) = $\frac{([\text{concentración de calcio en suero en grupo de control normal}] - [\text{concentración de calcio en suero en el grupo de administración con el compuesto de ensayo}])}{[\text{concentración de calcio en suero en grupo de control normal}]} \times 100$.

(Tabla 5)

Compuesto de ensayo	Dosis de administración (mg/kg)	Tasa de disminución de concentración de calcio en suero (%)
Ejemplo 5	10	27,6
Ejemplo 9	20	29,3
Ejemplo 11	20	30,6
Ejemplo 14	10	33,2
Ejemplo 16	10	27,2

En general, debe mantenerse estrictamente una concentración de calcio en sangre constante, pero las concentraciones de calcio en sangre disminuyeron administrando los compuestos de acuerdo con la presente invención. Este resultado sugiere que la actividad de disminución de concentración de calcio en sangre de los compuestos de acuerdo con la presente invención es alta.

(Ejemplo de ensayo 2) Evaluación de la actividad supresora de la disminución de la densidad ósea y actividad anti-artrítica.

En la artritis reumatoide, no solo la artritis causa inflamación y dolor sino también se observa disminución de la masa ósea sistémica y destrucción articular producida por un aumento significativo de la reabsorción ósea. Los efectos de los compuestos de acuerdo con la presente invención en cuanto a la supresión de la disminución de la masa ósea y aumento de volumen de la pata, producido por la artritis, se evaluaron usando un modelo de artritis por adyuvante en ratas, que presenta una artritis similar a la artritis reumatoide humana.

El ensayo se realizó usando ratas Lewis hembra de 8 semanas de vida. En un mortero de ágata se trituraron células de *Mycobacterium butyricum* que se habían destruido por calentamiento, se suspendieron en parafina líquida se esterilizaron con calor seco a una concentración de 2 mg/ml y se trataron con ultrasonido para preparar un adyuvante. Anestesiadas con éter, a ratas de un grupo de control distinto al de un grupo de control normal y a ratas de un grupo al que se administró un compuesto de ensayo se les inyectó, por vía intradérmica, 0,05 ml de este adyuvante cada vez (0,1 ml/rata en total) en dos zonas de la base de la cola. Comenzando a partir de 14 días después de la inyección del adyuvante, a cada rata se le administró por vía oral 5 ml/kg de un compuesto de ensayo suspendido en MC al 0,5% una vez al día durante 7 días. De manera similar, a las ratas del grupo de control se les administró solo MC al 0,5%. Veintiún días después de la inyección con adyuvante, los volúmenes de las patas traseras se midieron usando un dispositivo que determina el volumen del edema de la pata (MUROMACHI KIKAI, TK-101CMP). Después, se biopsió el fémur. Después de eliminar los tejidos blandos, el fémur se fijó suficientemente, se deshidrató y se secó usando etanol. La densidad ósea del fémur se midió con un analizador de densidad ósea (Aloka, DOS-600 EX-IIIIR). En cada grupo de ensayo se utilizaron cinco ratas.

Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente Tabla 6.

La evaluación se realizó por ensayos de comparación con el grupo de control normal y el grupo de control y se basó en la tasa de supresión de la disminución de la densidad ósea (%) y la tasa de supresión del edema de la pata (%) calculada de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tasa de supresión de la disminución de la densidad ósea (%) = $(1 - ([\text{densidad ósea del fémur en el grupo de control normal}] - [\text{densidad ósea del fémur en el grupo de administración con compuesto de ensayo}]) / ([\text{densidad ósea del fémur en el grupo de control normal}] - [\text{densidad ósea del fémur en el grupo de control}])) \times 100$

Tasa de supresión del edema de la pata (%) = $(1 - ([\text{volumen de la pata del grupo de administración con compuesto de ensayo}] - [\text{volumen de la pata en el grupo de control normal}]) / ([\text{volumen de la pata en el grupo control}] - [\text{volumen de la pata en el grupo de control normal}])) \times 100$

(Tabla 6)

Compuesto ensayo	Dosis administración (mg/kg)	Tasa supresión disminución densidad ósea (%)	Tasa supresión edema PATA (%)
Ejemplo 3	10	57	22
Ejemplo 5	10	54	25
Ejemplo 9	10	37	11
Ejemplo 11	10	40	29
Ejemplo 14	10	86	12
Ejemplo 16	10	70	35

La disminución de la densidad ósea y el aumento del volumen de la pata se suprimieron significativamente

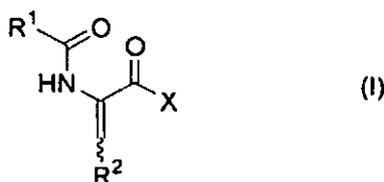
administrando los compuestos de acuerdo con la presente invención. Por tanto, se confirmaron los efectos ventajosos de los compuestos de acuerdo con la presente invención, como fármacos profilácticos o terapéuticos, para enfermedades metabólicas óseas e inflamación.

Aplicabilidad industrial

- 5 Los fármacos de acuerdo con la presente invención tienen un efecto de disminución de la concentración de calcio en sangre y un efecto supresor de la disminución de la masa ósea debido a sus excelentes efectos supresores de reabsorción ósea y tienen una baja toxicidad. Por lo tanto, los fármacos son útiles como fármacos profilácticos o terapéuticos para enfermedades metabólicas óseas, por ejemplo, osteoporosis, hipercalcemia, metástasis de cáncer de huesos, enfermedad periodontal, enfermedad ósea de Paget, y osteoartrosis, en mamíferos (tales como ser humano, simio, perro, gato, caballo y cerdo, en particular, ser humano)
- 10

REIVINDICACIONES

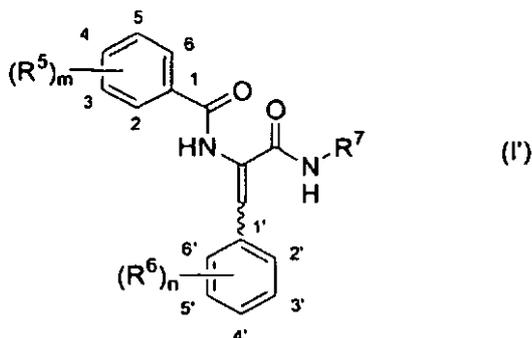
1. Uso de un compuesto que tiene la Fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para las supresión de la reabsorción ósea:



- 5 [en la que,
 R¹ representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ;
- 10 R² representa un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α , un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α , o un grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α ; y
- 15 X representa un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁-C₆, un grupo alcoxilo C₁-C₆ que está sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo que tiene una fórmula N(R³)R⁴ (en la que R³ representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes β , un grupo alcoxilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α , un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α , o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α , y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno enlazado a R³ y R⁴, forma un grupo heterociclilo de 3 a 6 miembros que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes β); y
- 25 el grupo de sustituyentes α representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos dialquilamino C₁-C₆, grupos cicloalquilamino C₃-C₆, grupos acetamido, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros, grupos cicloalqueno C₃-C₆, grupos arilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alqueno C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos alquinoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos cicloalquinoxilo C₃-C₁₀, grupos heterociclinoxilo de 3 a 6 miembros, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alquinoxilo C₁-C₆, grupos alquendioxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquiltio C₁-C₆, grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilsulfonilo C₁-C₆, grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β , grupos haloalquilcarbonilo C₁-C₆ y grupos arilcarbonilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ ;
- 45 el grupo de sustituyentes β representa el grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos alcóxicarbonilo C₁-C₆, grupos carbamoilo, grupos ciano, grupos amino, grupos acetamido, grupos N-arilacetamido C₆-C₁₀, grupos alcóxicarbonilamido C₁-C₆, grupos urea, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos cicloalqueno C₃-C₆, grupos heterociclilo de 3 a 6 miembros, grupos arilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ , grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ y grupos cicloalquinoxilo C₃-C₁₀; y
- 50 el grupo de sustituyentes γ representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos dialquilamino C₁-C₆, grupos amino C₂-C₆ cíclicos, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquinoxilo C₃-C₁₀,

grupos alquendioxilo C₁-C₆ y grupos fenilo].

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, o un grupo piridilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α.
- 5 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α.
4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo fenilo sustituido con un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β y grupos haloalcoxilo C₁-C₆.
- 10 5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo 4-isobutiloxifenilo, un grupo 4-(ciclopropilmetoxi)fenilo, un grupo 4-(2-ciclopropiletoxi)fenilo, un grupo 4-(1-metilciclopropilmetoxi)fenilo, un grupo 4-(3,3,3-trifluoropropiloxi)fenilo, un grupo 4-(4,4,4-trifluorobutiloxi)fenilo, un grupo 4-(2-feniletoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-metoxifenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(3-metoxifenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-clorofenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(2-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)etoxi)fenilo, un grupo 4-(4-clorofenoxi)fenilo o un grupo 4-(4-trifluorometilfenoxi)fenilo.
- 15 6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α.
7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es un grupo fenilo que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α.
- 20 8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es un grupo fenilo sustituido con un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alquilitio C₁-C₆ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros.
- 25 9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R² es un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-isopropilfenilo, un grupo 4-ciclopropilfenilo, un grupo 4-isopropiloxifenilo, un grupo 4-difluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, un grupo 4-(2,2-difluoroetoxi)fenilo, un grupo 4-ciclopropiloxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo, un grupo 4-metiltiofenilo o un grupo 4-(1H-pirrol-1-il)fenilo.
- 30 10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que X es un grupo que tiene una fórmula N(R³)R⁴ (en la que R³ representa un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo; y R⁴ representa un átomo de hidrógeno).
- 35 11. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que X es un grupo que tiene una fórmula N(R³)R⁴ (en la que R³ representa un grupo haloalquilo C₂-C₃, un grupo hidroxialquilo C₂-C₃ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo, o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-hidroxiciclopropilo; y R⁴ representa un átomo de hidrógeno).
- 40 12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que X es un grupo 2-fluoroetilamino, un grupo 2,2-difluoroetilamino, un grupo 2-hidroxietilamino, un grupo 1-(2-hidroxipropil)amino, un grupo 1-hidroxiciclopropilmetilamino, un grupo 2-acetoxietilamino, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilamino o un grupo 2-(3-carboxipropionilo)etilamino.
13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la estructura química con respecto a la posición del resto de acrilamida en la Fórmula (I) es Z.
14. Un compuesto que tiene Fórmula (I') o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



[en la que,

R⁵ es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alquilo C₁-C₆ que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆ que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos haloalcoxilo C₁-C₆ y grupos cicloalquiloxilo C₃-C₆;

R⁶ representa un sustituyente seleccionado entre un grupo de sustituyentes α;

R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroalquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α, o un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes α;

m representa un número entero de 1 a 3;

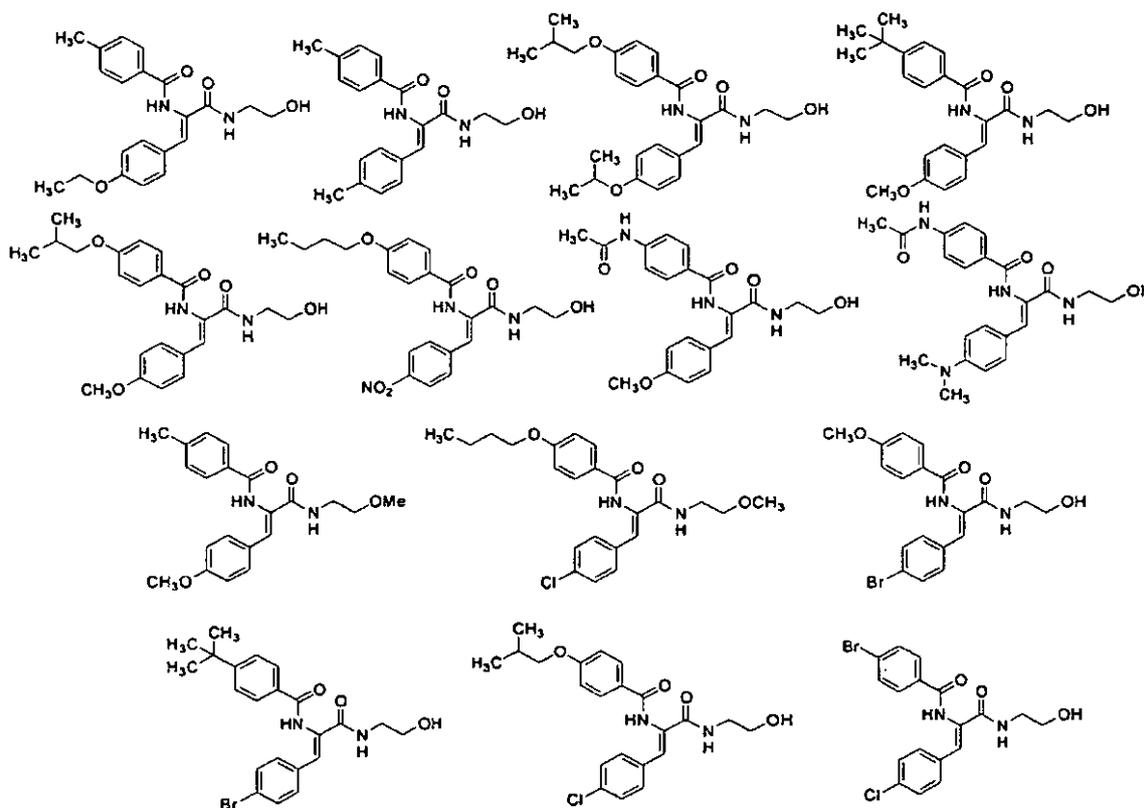
n representa un número entero de 1 a 3;

los números en cada anillo benceno representan el número de la posición de cada sustitución;

el grupo de sustituyentes α representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos nitró, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos dialquilamino C₁-C₆, grupos cicloalquilamino C₃-C₆, grupos acetamido, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, grupos heterocíclico de 3 a 6 miembros, grupos cicloalqueno C₃-C₆, grupos arilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alcoxi C₁-C₆-alcoxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos alquenoiloxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos alquinoiloxilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₁₀, grupos heterocíclicoiloxilo de 3 a 6 miembros, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos alquenoiloxilo C₁-C₆, grupos alquiloendioxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquiltio C₁-C₆, grupos alquilsulfonilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilsulfonilo C₁-C₆, grupos alquilcarbonilo C₁-C₆ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos haloalquilcarbonilo C₁-C₆ y grupos arilcarbonilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ;

el grupo de sustituyentes β representa el grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos alcóxicarbonilo C₁-C₆, grupos carbamoilo, grupos ciano, grupos amino, grupos acetamido, grupos N-arilacetamido C₆-C₁₀, grupos alcóxicarbonilamido C₁-C₆, grupos urea, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos cicloalqueno C₃-C₆, grupos heterocíclico de 3 a 6 miembros, grupos arilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes γ, y grupos cicloalquiloxilo C₃-C₁₀;

y el grupo de sustituyentes γ representa un grupo que consiste en grupos hidroxilo, grupos ciano, grupos amino, grupos alquilamino C₁-C₆, grupos dialquilamino C₁-C₆, grupos amino C₂-C₆ cíclicos, átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₁₀, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₁₀, grupos alquiloendioxilo C₁-C₆ y grupos fenilo], con la condición de que los compuestos que tengan la Fórmula (I') no sean los siguientes compuestos:



15. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R⁵ es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en grupos alcoxilo C₁-C₆ que están sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β, grupos ariloxilo C₆-C₁₀ que pueden estar sustituidos con un grupo o más de un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes β y grupos haloalcoxilo C₁-C₆.
16. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 14, en el que R⁵ es un grupo ciclopropilmetoxilo, un grupo 2-ciclopropiletoxilo, un grupo 1-metilciclopropilmetoxilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropiloxilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutiloxilo, un grupo 2-feniletoxilo, un grupo 2-(4-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(3-metoxifenil)etoxilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etoxilo, un grupo 2-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)etoxilo, un grupo 4-clorofenoxilo o un grupo 4-trifluorometilfenoxilo.
17. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que R⁶ es un grupo cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo C₁-C₆, grupos haloalquilo C₁-C₆, grupos cicloalquilo C₃-C₆, grupos alcoxilo C₁-C₆, grupos cicloalquiloxilo C₃-C₆, grupos haloalcoxilo C₁-C₆, grupos alquiltio C₁-C₆ y grupos heteroarilo de 5 a 10 miembros.
18. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo trifluorometilo, un grupo isopropilo, un grupo ciclopropilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxilo, un grupo 2,2-difluoroetoxilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo etoxilo, un grupo metiltio o un grupo 1H-pirrol-1-ilo.
19. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que R⁶ es un grupo etoxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropiloxilo, un grupo difluorometoxilo, un grupo trifluorometoxilo o un grupo 2,2-difluoroetoxilo.
20. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que R⁷ es un grupo haloalquilo C₁-C₆, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo o más de un grupo seleccionado entre un grupo de sustituyentes β, o un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo.
21. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que R⁷ es un grupo haloalquilo C₂-C₃, un grupo hidroxialquilo C₂-C₃ que puede estar protegido con un grupo protector hidroxilo, o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con un grupo 1-hidrociclopropilo.

22. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que R⁷ es un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 1-hidroxi-ciclopropilmetilo, un grupo 2-acetoxietilo, un grupo 2-(morfolin-4-ilacetoxi)etilo o un grupo 2-(3-carboxipropionilo)etilo.
- 5 23. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 22, en el que cada m y n son 1.
24. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 23, en el que R⁵ está sustituido en la posición 4 del anillo benceno de Fórmula (I') y R⁶ está sustituido en la posición 4' del anillo benceno de Fórmula (I').
- 10 25. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, estando seleccionado el compuesto entre los siguientes:
- 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-(4-etoxifenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(ciclopropilo)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
15 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
acetato de 2-[(2Z)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino}etilo,
succinato de 2-[(2Z)-2-[4-(2-ciclopropiletoxi)benzoil]amino]-3-(4-ciclopropilfenil)propen-2-ol]amino}etilo,
20 4-(2-ciclopropiletoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)benzamida,
4-(2-ciclopropiletoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]vinil)benzamida,
N-(2-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)-4-(2-ciclopropiletoxi)benzamida,
N-[1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-[4-(ciclopropilo)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida
25 N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(metiltio)fenil]vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
N-(2-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)-4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]benzamida,
4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}-N-[1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil]-2-(4-isopropoxifenil)vinil]benzamida,
30 4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil}benzamida,
N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)-4-{2-[4-(dimetilamino)fenil]etoxi}benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-etoxifenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-[4-(ciclopropilo)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
35 4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-ciclopropilfenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-[2-(4-clorofenil)etoxi]-N-(2-(4-clorofenil)-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)benzamida,
4-(ciclopropilmetoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida,
4-(ciclopropilmetoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)benzamida,
40 N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
N-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida,
N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
N-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
N-{1-[(2,2-difluoroetil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
45 N-{1-[(2S)-2-hidroxipropil]amino}carbonil)-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida,
N-(2-[4-(difluorometoxi)fenil]-1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil)vinil)-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida,
4-(4-clorofenoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]vinil)benzamida
50 y
4-(4-clorofenoxi)-N-{1-[(2-hidroxietil)amino]carbonil}-2-[4-(trifluorometil)fenil]vinil)benzamida.
26. El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 25, en el que la estructura química con respecto a la posición del resto acrilamida de la Fórmula (I') es Z.
- 55 27. Una composición farmacéutica que, como ingrediente activo, comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26.
28. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 como un medicamento para el tratamiento de animales no humanos.

29. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 en la fabricación de un agente supresor de la reabsorción ósea.
30. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 en la fabricación de un medicamento para disminuir la concentración de calcio en sangre.
- 5 31. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 en la fabricación de un medicamento para suprimir una disminución en la masa ósea.
32. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 en la fabricación de un medicamento para mejorar el metabolismo óseo.
- 10 33. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 en la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad metabólica ósea.
34. El uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis.
35. El uso de acuerdo con la reivindicación 33, en el que la enfermedad metabólica ósea es hipercalcemia.
- 15 36. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 en la fabricación de un medicamento para suprimir la metástasis de cáncer de huesos.
37. El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 como un ingrediente activo en la fabricación de un medicamento para disminuir la concentración de calcio en suero.
38. El uso de acuerdo con la reivindicación 37, en el que la dosis del ingrediente activo es de 0,001 mg/kg a 100 mg/kg.
- 20 39. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 para su uso como un agente supresor de la reabsorción ósea.
40. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 para su uso en la disminución de la concentración de calcio en sangre.
- 25 41. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 para su uso en la supresión de una disminución de la masa ósea.
- 30 42. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 para su uso en la mejora del metabolismo óseo.
43. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad metabólica ósea.
- 35 44. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que la enfermedad metabólica ósea es osteoporosis.
45. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 43, en el que la enfermedad metabólica ósea es hipercalcemia.
- 40 46. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26 para su uso en la supresión de metástasis de cáncer de huesos.