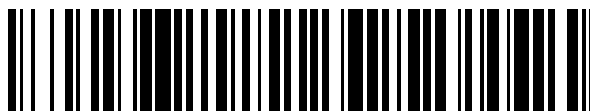


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 416 304**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01) **A61K 31/538** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01) **A61P 7/02** (2006.01)

**C07D 453/02** (2006.01)

**C07D 277/44** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 31/4709** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**A61K 31/5377** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2003 E 03700571 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 1466912**

54 Título: **Derivado de 2-acilaminotiazol o sal del mismo**

30 Prioridad:

**18.01.2002 JP 2002010413**

**18.01.2002 JP 2002010447**

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

**31.07.2013**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)**  
**5-1, Nihonbashi-honcho 2-chome, Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUGASAWA, KEIZO,;**  
**WATANUKI, SUSUMU,;**  
**KOGA, YUJI,;**  
**NAGATA, HIROSHI,;**  
**OBITSU, KAZUYOSHI,;**  
**WAKAYAMA, RYUTARO,;**  
**HIRAYAMA, FUKUSHI, y**  
**SUZUKI, KEN-ICHI,**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 416 304 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivado de 2-acilaminotiazol o sal del mismo

## CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de 2-acilaminotiazol o una sal del mismo, que es útil como un medicamento, particularmente en el tratamiento de trombocitopenia, y a composición farmacéutica que comprende el compuesto como ingrediente activo.

## ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

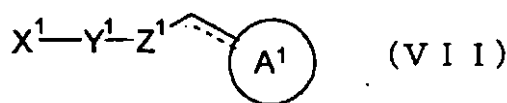
10 Una plaqueta es una célula sanguínea anuclear que desempeña un papel importante en la hemostasia fisiológica y en la trombosis patológica, y es producida continuamente a partir de megacariocitos en un organismo vivo. La plaqueta se origina a partir de células madre pluripotentes como otras células de la sangre. Específicamente, la célula madre pluripotente se convierte en una célula progenitora megacariocítica, a partir de la cual se forman megacarioblastos, promegacariocitos, y megacariocitos. Durante la maduración de un megacariocito, sólo los megacariocitos premaduros llevan a cabo la síntesis del ADN sin implicación de la división celular para convertirse en un poliploide. Después, el citoplasma comienza a madurar para formar una membrana de separación de plaquetas, y se libera una plaqueta mediante fragmentación del citoplasma.

15 Además, puesto que la disminución en el número de plaquetas debida a diversas disfunciones hematopoyéticas en anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, o quimioterapia o radioterapia contra tumores malignos y similares provoca graves síntomas tales como tendencias hemorrágicas, ha habido muchos intentos por desarrollar diversas tecnologías para incrementar el número de plaquetas con el fin de tratar tales disfunciones. Actualmente, aunque la transfusión de plaquetas es un medio poderoso para tratar trombocitopenia, no se puede proporcionar una cantidad suficiente de plaquetas, y es difícil mejorar suficientemente la trombocitopenia debido a una corta supervivencia de las plaquetas transfundidas y similares. Adicionalmente, las transfusiones de plaquetas implican problemas que incluyen infección vírica, producción de aloanticuerpos, enfermedad de injerto frente a hospedante (GVHD), y similares. De este modo, existe una demanda para el desarrollo de un medicamento para mitigar la supresión hematopoyética provocada por diversas afecciones o terapias para promover de ese modo la recuperación del número de plaquetas.

20 Mientras tanto, se ha dado a conocer que se ha clonado la trombopoyetina (en lo sucesivo preferida aquí como "TPO"), que es un ligando C-Mpl que desempeña un papel importante en la diferenciación en megacariocitos, y que estimula la diferenciación y proliferación de megacariocitos para promover la producción de plaquetas (Kaushansky K. et al., Nature, 369, 568-571, 1994: documento 1 no de patente). Se han llevado a cabo ensayos clínicos sobre TPO como agente para incrementar el número de plaquetas, y se ha confirmado la disponibilidad y admisibilidad en seres humanos. Sin embargo, debido a que se confirmó un anticuerpo neutralizante en un ensayo clínico de PEG-rHuMGDF, un tipo de TPO (163 aminoácidos N-terminales de TPO nativa modificada con polietilenglicol) (Li J. et. al., Blood, 98, 3241-3248, 2001: documento 2 no de patente, y Basser R. L. et. al., Blood, 99, 2599-2602, 2002: documento 3 no de patente), existe una preocupación sobre la inmunogenicidad de TPO. Y, debido a que la TPO es una proteína, se descompone en el aparato digestivo, y de este modo no es práctica como agente para la administración oral. Por la misma razón, se considera que un péptido de bajo peso molecular no es tampoco práctico como agente para la administración oral. En estas circunstancias, el desarrollo de un ligando c-Mpl no peptídico, que tenga baja inmunogenicidad y se pueda administrar oralmente, con el fin de tratar trombocitopenia, está en curso.

40 Como tales compuestos, se describen derivados de benzazepina en la Publicación de Patente Japonesa Abierta al Público nº Hei 11-152276 (documento 1 de patente), derivados de acilhidrazona en el documento WO 99/11262 (documento 2 de patente), derivados de diazonaftaleno en el documento WO 00/35446 (documento 3 de patente), derivados de pirrolocarbazol en el documento WO 98/09967 (documento 4 de patente), derivados de pirrolofenantridina en la Publicación de Patente Japonesa Abierta al Público nº Hei 10-212289, y derivados de pirroloftalimida en la Publicación de Patente Japonesa Abierta al Público nº 2000-44562.

45 Y, en el documento WO 01/07423 (documento 7 de patente), se describe que un compuesto representado por la siguiente Fórmula general (VII) tiene actividad para incrementar el número de plaquetas:



(en la que los símbolos son como se definen en la publicación anterior).

50 Además, la publicación anterior describe un compuesto en el que X<sup>1</sup> es un tiazol opcionalmente sustituido; e Y<sup>1</sup> comprende -NHCO-. Sin embargo, Ar<sup>1</sup> o Ar<sup>2</sup> del compuesto de la presente invención no está sustituido con un grupo sustituyente que tenga un grupo A<sup>1</sup>, tal como un grupo tiazolilo como en la publicación anterior. También, la

publicación anterior no describe concretamente en los Ejemplos y en otras partes un compuesto en el que la posición 5 de tiazol está directamente sustituida con un átomo de nitrógeno.

También se describe en el documento WO 01/53267 (documento 8 de patente) que un compuesto representado por la siguiente Fórmula general (VIII) tiene actividad incrementando el número de plaquetas:



(en la que los símbolos son como se definen en la publicación).

10 La publicación anterior describe un compuesto en el que  $X^1$  es un tiazol opcionalmente sustituido, e  $Y^1$  comprende -NHCO-. Sin embargo,  $Ar^1$  o  $Ar^2$  del compuesto de la presente invención no está sustituido con un grupo sustituyente que tiene un grupo  $W^1$ . Y la publicación anterior no describe concretamente en los Ejemplos y en otras partes un compuesto en el que la posición 5 de tiazol está directamente sustituida con un átomo de nitrógeno.

15 Además de los documentos 7 y 8 de patente, en la Publicación de Patente Japonesa nº 3199451 (documento 9 de patente) se describe que un compuesto de 2-acilaminotiazol tiene los efectos de un agonista del receptor de colecistoquinina y de gastrina, y en Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 25, 9, 2292-2299, 1977 (documento 4 no de patente) se describe que un compuesto de 2-acilaminotiazol tiene efectos antiinflamatorios. Sin embargo, no hay descripción sobre la actividad para incrementar el número de plaquetas.

En estas circunstancias, existe una demanda para el desarrollo de un ligando c-Mpl no peptídico que tenga baja inmunogenicidad y se pueda administrar oralmente, con el fin de tratar trombocitopenia.

[Documento 1 de patente] Publicación de Patente Japonesa Abierta al Público nº Hei 11-152276

[Documento 2 de patente] panfleto WO 99/11262

20 [Documento 3 de patente] panfleto WO 00/35446

[Documento 4 de patente] panfleto WO 98/09967

[Documento 5 de patente] Publicación de Patente Japonesa Abierta al Público nº Hei 10-212289

[Documento 6 de patente] Publicación de Patente Japonesa Abierta al Público nº 2000-44562

[Documento 7 de patente] panfleto WO 01/07423

25 [Documento 8 de patente] panfleto WO 01/53267

[Documento 9 de patente] Publicación de Patente Japonesa nº 3199451

[Documento 1 no de patente] Nature, 1994, 369, p. 568-571

[Documento 2 no de patente] Blood, 2001, Vol. 98, p. 3241-3248

[Documento 3 no de patente] Blood, 2002, Vol. 99, p. 2599-2602

30 [Documento 4 no de patente] Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1977, Vol. 25, 9, p. 2292-2299

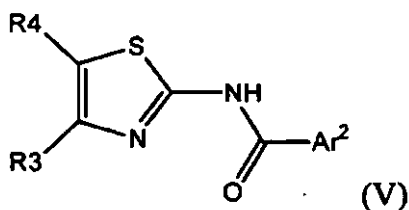
35 Además de la técnica anterior, el documento US 5.314.889 describe 2-acilamino-5-tiazoles heterocíclicos que interaccionan con el receptor de colecistoquinina y de gastrina, y de este modo se dan a conocer como útiles en composiciones farmacéuticas para tratar trastornos fisiológicos que resultan de una hipersecreción de colecistoquinina o gastrina, o a partir de una desregulación de sistemas hormonales en los que están implicadas colecistoquinina o gastrina.

#### DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Como resultado de estudios perseverantes sobre compuestos que tienen actividad que incrementa las plaquetas, se ha descubierto que nuevos derivados de 2-acilaminotiazol tienen un efecto excelente a la hora de incrementar el número de plaquetas, y se ha completado la invención.

40 La presente invención se refiere a los siguientes aspectos (1) a (9).

(1) Un compuesto derivado de 2-acilaminotiazol representado mediante la siguiente Fórmula (V) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

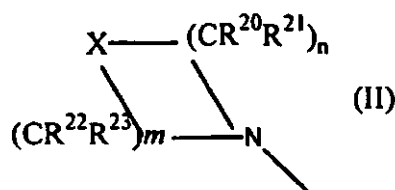


en la que los símbolos tienen el siguiente significado:

Ar<sup>2</sup>: fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido;

R<sup>3</sup>: tienilo, que puede estar sustituido;

5 R<sup>4</sup>: un grupo representado por la Fórmula general (II):



en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

n: es 2;

m: es 2;

10 CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> pueden ser idénticos o diferentes;

X: un grupo representado por NR<sup>26</sup> o C(R<sup>27</sup>)R<sup>28</sup>; y

15 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, y R<sup>28</sup>: que pueden ser iguales o diferentes, -H; -OH; -O-alquilo inferior; alquilo inferior opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo opcionalmente sustituido; heterociclo aromático opcionalmente sustituido; alquilo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido; heterociclo no aromático opcionalmente sustituido; alqueno inferior opcionalmente sustituido; alquilideno inferior opcionalmente sustituido; -COOH; -COO-alquilo inferior; -COO-alqueno inferior; -COO-alqueno inferior-arilo; -COO-alqueno inferior-heterociclo aromático; carbamilo o amino, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, o -O-arilo; -NHCO-alquilo inferior; y oxo;

20 en los que alquilo inferior significa alquilos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, alqueno inferior significa alquenos que tienen 2 a 6 átomos de carbono, alquilideno inferior significa alquilidenos que tienen 1 a 6 átomos de carbono y alqueno inferior significa alquenos que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

25 (2) El compuesto según (1), en el que R<sup>3</sup> es tienilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes.

(3) El compuesto según (2), en el que R<sup>4</sup> es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo, 4-propilpiperidin-1-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-1-ilo, o 4-propilpiperazin-1-ilo.

30 (4) El compuesto según (3), en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo, el cual está no sustituido en las posiciones 2 y 6, sustituido con -H, -F, -Cl, o -Br en la posición 3, sustituido con -F, -Cl, or -Br en la posición 5, y sustituido en la posición 4; o piridin-3-ilo, el cual está no sustituido en las posiciones 2 y 4, sustituido con -F, -Cl, or -Br en la posición 5, y sustituido en la posición 6.

35 (5) El compuesto según (4), en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo, el cual está sustituido en la posición 4 con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-R<sup>Y</sup>, -NH-R<sup>Y</sup>, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido; o piridin-3-ilo, el cual está sustituido en la posición 6 con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-R<sup>Y</sup>, -NH-R<sup>Y</sup>, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, en el que R<sup>Y</sup> es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o

dos alquilo inferior, -CO<sub>2</sub>H, -CO-alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilo inferior, ciano, arilo, heterociclo aromático, heterociclo no aromático y halógeno.

(6) El compuesto según uno cualquiera de (1) a (5), en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato.

5 (7) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos de (1) a (6) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(8) La composición farmacéutica según (7), en la que la composición farmacéutica está formulada para administración oral.

10 (9) La composición farmacéutica según (7) u (8) para su uso en un método de tratamiento o de prevención de trombocitopenia.

Los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, un compuesto mencionado a continuación, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-3-fluoro-4-hidroxibenzamida,

3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,

15 N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperidino)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida,

3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,

5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(3-hidroxipropoxi)nicotinamida,

5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[(3-hidroxipropil)amino]nicotinamida,

20 Ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-carboxílico,

N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(4-cianopiperidino)-3,5-difluorobenzamida,

25 Ácido 1-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)piperidin-4-carboxílico,

Ácido 1-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-6-fluorofenil)piperidin-4-carboxílico,

1-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)piperidin-4-carboxamida,

5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(4-hidroximetilpiperidino)nicotinamida,

30 Ácido 1-(3-cloro-5-[[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-carboxílico,

Ácido 1-(3-cloro-5-[[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(3-trifluorometilfenil)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-carboxílico,

35 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-{4-[(2-metoxietil)carbamoil]-piperidino}-nicotinamida,

5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-{4-[(3-metoxipropil)carbamoil]piperidino}-nicotinamida, y

5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[4-(morfolinocarbonil)piperidino]-nicotinamida.

40 N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida,

3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-metoxietoxi)benzamida,

N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]quinolin-6-carboxamida,

3-cloro-N-[4-(5-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,

- 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-5-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,  
 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(3-hidroxiopropoxi)benzamida,  
 3,5-dicloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,  
 3-bromo-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida,  
 5 N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazol-6-carboxamida,  
 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-hidroxibenzamida,  
 (+)-5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)nicotinamida,  
 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(4-hidroxi-piperidino)nicotinamida,  
 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[(2-hidroxi-etil)amino]nicotinamida,  
 10 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(4-hidroxi-piperidino)nicotinamida,  
 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(3-oxo-piperazin-1-il)nicotinamida,  
 6-(4-carbamoilpiperidino)-5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]nicotinamida,  
 (±)-5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[(2,3-  
 dihidroxi-propil)amino]nicotinamida,  
 15 (±)-5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[(tetrahidro-3-furil)metoxi]nicotinamida,  
 6-(4-carbamoilpiperidino)-5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]nicotinamida,  
 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(4-hidroxi-piperidino)benzamida,  
 Ácido 1-(2-bromo-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)piperidin-4-  
 carboxílico,  
 20 1-(2-bromo-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)piperidin-4-carboxamida,  
 Ácido 1-(4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil-2,6-difluorofenil)piperidin-4-  
 carboxílico,  
 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(4-cianopiperidino)benzamida,  
 25 1-(4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2,6-difluorofenil)piperidin-4-  
 carboxamida,  
 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(4-hidroxi-piperidino)benzamida,  
 1-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)piperidin-4-carboxamida,  
 Ácido 1-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)piperidin-4-carboxílico,  
 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(4-cianopiperidino)-5-fluorobenzamida,  
 30 1-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-6-fluorofenil)piperidin-4-  
 carboxamida,  
 Ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(3-clorofenil)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-  
 carboxílico,  
 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)nicotinamida,  
 35 Ácido [1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-  
 il]acético,  
 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[4-[(dimetilamino)carbonil]piperidino]-  
 nicotinamida,  
 40 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[4-[(metilamino)carbonil]piperidino]-  
 nicotinamida,

Ácido [4-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperazin-1-il]acético,

6-[4-(acetilamino)piperidino]-5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]nicotinamida,

5 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-5-fluoro-4-[4-(metoxiacetil)piperazin-1-il]benzamida,

Ácido [4-(2-cloro-4-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-6-fluorofenil)piperazin-1-il]acético,

3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-5-fluoro-4-(4-sulfamoilpiperazin-1-il)benzamida,

10 4-[4-(carbamoilmetil)piperazin-1-il]-3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-5-fluorobenzamida,

5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[4-(propilcarbamoil)piperidino]nicotinamida, y

15 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-{4-[(2-etoxietil)carbamoil]piperidino}-nicotinamida.

El compuesto de la presente invención es un derivado de 2-acilaminotiazol caracterizado estructuralmente por que se sustituye un grupo acilamino en su posición 2, y por que un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno está unido directamente a la posición 5 del mismo. También, tiene características farmacológicas que muestran los efectos de hacer proliferar células c-mpl Ba/F3 humanas y de promover la diferenciación de CD34<sup>+</sup> humana en megacariocitos, y buenos efectos en ensayos de administración oral para ratones, y de este modo tiene la actividad de incrementar el número de plaquetas.

La presente invención se explicará aquí más abajo con más detalle.

En la definición de la fórmula general para el compuesto de la presente invención, el término "inferior" significa una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, excepto que se indique de otro modo.

25 De este modo, el "alquilo inferior" significa alquilos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo, hexilo, y similares, de los cuales se prefieren los que tienen 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo e isopropilo.

30 El "alqueno inferior" significa alquenos que tienen 2 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y similares, de los cuales se prefieren los que tienen 2 a 3 átomos de carbono, tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y 3-propenilo.

El "alquilideno inferior" significa alquilidenos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y sus ejemplos incluyen metilideno, etilideno, propilideno, butilideno, pentilideno, hexilideno, y similares, de los cuales se prefieren los que tienen 1 a 3 átomos de carbono, tales como metilideno, etilideno, 1-propilideno, y 2-propilideno.

35 El "alquileo inferior" significa un grupo divalente de alquilos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los que tienen 1 a 4 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno, metiletileno, tetrametileno, dimetilmetileno, y dimetiletileno.

El "cicloalquilo" significa un anillo de carbono que tienen 3 a 8 átomos de carbono, que puede tener insaturación parcial. Sus ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo, ciclooctadienilo, y similares.

40 El "arilo" significa un anillo mono- a tricíclicos que tiene 6 a 14 átomos de carbono, de los cuales se prefieren fenilo y naftilo, y es más preferido fenilo.

El "arilalquilo" significa el "alquilo inferior" sustituido con el "arilo", y sus ejemplos incluyen bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, naftilmetilo, 1-naftiletilo, 2-naftiletilo y similares.

45 El "heterociclo aromático monocíclico" significa un grupo monovalente de heterociclo aromático de cinco o seis miembros o su anillo parcialmente hidrogenado, que puede comprender un átomo de nitrógeno, de oxígeno, o de azufre, y sus ejemplos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y similares.

50 El "heterociclo condensado bicíclico" significa un grupo monovalente de un heterociclo aromático condensado con un arilo o un heterociclo aromático monocíclico, o su anillo parcialmente hidrogenado, que puede comprender un átomo de nitrógeno, de oxígeno o de azufre, y sus ejemplos incluyen indolilo, isoindolilo, indoliznilo, indazolilo, quinolilo,

isoquinolilo, quinolidinilo, ftalazinilo, naftilidinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, bencimidazolilo, imidazopiridilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2-di-hidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo, 1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazinilo, cromanilo, isocromanilo, benzoxolanilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, y similares.

5 El "heterociclo aromático" significa el "heterociclo aromático monocíclico" combinado con el "heterociclo condensado bicíclico".

El "alquilo heterocíclico aromático" significa el "alquilo inferior" sustituido con el "heterociclo aromático", y sus ejemplos incluyen tienilmetilo, furilmetilo, piridilmetilo, tiazolilmetilo, oxazolilmetilo, imidazolilmetilo, tieniletilo, furiletilo, piridiletilo, y similares.

10 El "heterociclo no aromático" significa un grupo monovalente de un heterociclo no aromático, que puede estar condensado con un arilo o un heterociclo aromático monocíclico, y tiene uno o más heteroátomos, que son idénticos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en un nitrógeno, un oxígeno, y un azufre, y sus ejemplos incluyen azetidino, pirrolidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo, isoindolinilo, y similares.

15 El "halógeno" incluye átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

El "ligando" significa una sustancia de bajo peso molecular que se une a una enzima, receptor, proteína, y similar, e incluye un agonista y antagonista, de los cuales se prefiere un agonista.

20 Como grupos sustituyentes que se pueden usar para la expresión "opcionalmente sustituido" o "que puede estar sustituido", se pueden usar los usados habitualmente como grupos sustituyentes para cada grupo, y cada grupo puede tener uno o más grupos sustituyentes.

25 Como grupos sustituyentes que se pueden usar para "arilo o heterociclo aromático monocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido" en la definición de  $R^1$ , "cicloalquilo opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "arilalquilo opcionalmente sustituido", "heterociclo aromático opcionalmente sustituido", "alquilo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido", y "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido" en las definiciones de  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ , y  $R^{28}$ , y el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" y "heterociclo no aromático opcionalmente sustituido" en las definiciones de  $R^{24}$  y  $R^{25}$ , se pueden ejemplificar los siguientes grupos (a) a (h), en los que " $R^{zn}$ " es un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, arilo, heterociclo aromático, y halógeno.

30 (a) halógeno;

(b) -OH, -O- $R^Z$ , -O-arilo, -OCO- $R^Z$ , oxo(=O);

(c) -SH, -S- $R^Z$ , -S-arilo, -SO- $R^Z$ , -SO-arilo,  $SO_2$ - $R^Z$ , - $SO_2$ -arilo; sulfamoilo que puede estar sustituido con uno o dos  $R^Z$ ;

35 (d) amino que puede estar sustituido con uno o dos  $R^Z$ , -NHCO- $R^Z$ , -NHCO-arilo, -NHCO $_2$ - $R^Z$ , -NHCONH $_2$ , -NHSO $_2$ - $R^Z$ , -NHSO $_2$ -arilo, -NHSO $_2$ NH $_2$ , nitro;

(e) -CHO, -CO- $R^Z$ , -CO $_2$ H, -CO $_2$ - $R^Z$ , carbamoilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^Z$ , ciano;

40 (f) arilo o cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, halógeno y  $R^Z$ ;

(g) heterociclo aromático o heterociclo no aromático, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, halógeno y  $R^Z$ ;

45 (h) alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo de sustituyentes descrito en (a) a (g).

Como los grupos sustituyentes que se pueden usar para "alquilo inferior opcionalmente sustituido", "alqueno inferior opcionalmente sustituido", y "alquilideno inferior opcionalmente sustituido" en las definiciones de  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ , y  $R^{28}$ , y el "alquilo inferior opcionalmente sustituido" en la definición de  $R^{24}$  y  $R^{25}$ , se pueden ejemplificar el grupo descrito en (a) a (g).

50 Como los grupos sustituyentes que se pueden usar para "arilo, heterociclo aromático monocíclico, o heterociclo condensado bicíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido" en la definición de  $Ar^1$ , se pueden ejemplificar



oxo (con la condición de que oxo se pueda usar sólo para el heterociclo condensado bicíclico); y un grupo representado por la Fórmula general (VI).



en la que los símbolos tienen los siguientes significados,

- 5        -A-: enlace sencillo, o aminadiño cíclico opcionalmente sustituido (con la condición de que aminadiño cíclico esté unido a  $\text{Ar}^1$  con un átomo de nitrógeno de la amina cíclica del mismo),
- B-: un enlace sencillo, -O-, -NH-, -N(-R<sup>Z</sup>)-, -NHCO-, -CO-, -CONH-, o -CON(-R<sup>Z</sup>)-,
- C-: un enlace sencillo; o alquileo inferior o alquilenilo inferior, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y -OH,
- 10        -D-: un enlace sencillo, -NHCO-, -NHSO<sub>2</sub>-, -CO-, o -SO<sub>2</sub>-,
- E-: -H; halógeno; -OH; -O-R<sup>Z</sup>; -O-CO-R<sup>Z</sup>; amino que puede estar sustituido con uno o dos R<sup>Z</sup>; -R<sup>Z</sup>; ciano; arilo, cicloalquilo, heterociclo aromático o heterociclo no aromático, cada uno de los cuales puede estar sustituido,

con la condición de que -CH<sub>2</sub>-heterociclo no aromático, y CH=heterociclo no aromático (con la condición de que el átomo de carbono del heterociclo no aromático esté sustituido con metino) estén excluidos del grupo representado por la Fórmula general (VI); y

- 15        en el caso de que  $\text{Ar}^1$  sea un arilo o un heterociclo aromático monocíclico, cada uno de los cuales puede estar sustituido, se excluyen los siguientes grupos:

20        un grupo en el que -A- y -B- forman un enlace sencillo, -C- es un enlace sencillo, o etileno o vinileno, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, y -OH, y -D- es -CO-,

          un grupo en el que -A- y -B- forman un enlace sencillo, -C- es un enlace sencillo, o etileno o vinileno, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, y -OH, -D- es -SO<sub>2</sub>-, y -E- es amino que puede estar sustituido con uno o dos R<sup>Z</sup>,

25        un grupo en el que -A- y -B- forman un enlace sencillo, -C- es un enlace sencillo, o etileno o vinileno, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno, y -OH, -D- es un enlace sencillo, -E- es un grupo monovalente de arilo, heterociclo aromático monocíclico parcialmente no hidrogenado, o un anillo condensado con heterociclo aromático monocíclico parcialmente no hidrogenado, cada uno de los cuales puede estar sustituido,

          un grupo en el que -A- es un enlace sencillo, y -B- es -CO-,

30        un grupo en el que -A-, -B-, -C- y -D- forman un enlace sencillo, y -E es un grupo monovalente de arilo, heterociclo aromático monocíclico parcialmente no hidrogenado, o un anillo condensado con heterociclo aromático monocíclico parcialmente no hidrogenado.

Y el "aminadiño cíclico (con la condición de que el aminadiño cíclico esté unido a  $\text{Ar}^1$  con el átomo de nitrógeno de la amina cíclica del mismo)", en la definición de -A-, significa un grupo divalente de aminas cíclicas aromáticas o no aromáticas de tres a ocho miembros (en el caso de un anillo condensado o un anillo espiro, de cinco a quince miembros), que tiene al menos un átomo de nitrógeno, y puede tener uno o más heteroátomos, idénticos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, incluyendo un anillo condensado o anillo espiro, y  $\text{Ar}^1$  está directamente sustituido con el al menos un átomo de nitrógeno. Sus ejemplos incluyen grupos divalentes de azepina, pirrolidina, piperidina, piperazina, N-metilpiperazina, azepano, diazepano, N-metildiazepano, morfolina, tiomorfolina, isoindolina, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decano, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]undecano, y similares.

35        Como los grupos sustituyentes que se pueden usar para el "aminadiño cíclico opcionalmente sustituido" en la definición de -A-, y el "arilo, cicloalquilo, heterociclo aromático, o heterociclo no aromático, cada uno de los cuales puede estar sustituido", en la definición de -E-, se pueden ejemplificar los grupos descritos en (a) a (h), y alquilideno inferior que puede estar sustituido con los grupos (a) a (h).

45        El compuesto de la presente invención representado por la Fórmula general (V) puede comprender átomos de carbono asimétricos, dependiendo de los tipos de grupos sustituyentes, y pueden existir isómeros ópticos basándose en el átomo de carbono asimétrico. El compuesto de la presente invención incluye una mezcla de estos isómeros ópticos, o los aislados. Y pueden existir tautómeros en el compuesto de la presente invención, y el compuesto de la presente invención incluye estos isómeros como una mezcla o uno aislado. Como tautómero, se pueden ejemplificar 2-hidroxipiridina y 2-piridona. Y también están incluidos en la presente invención los compuestos

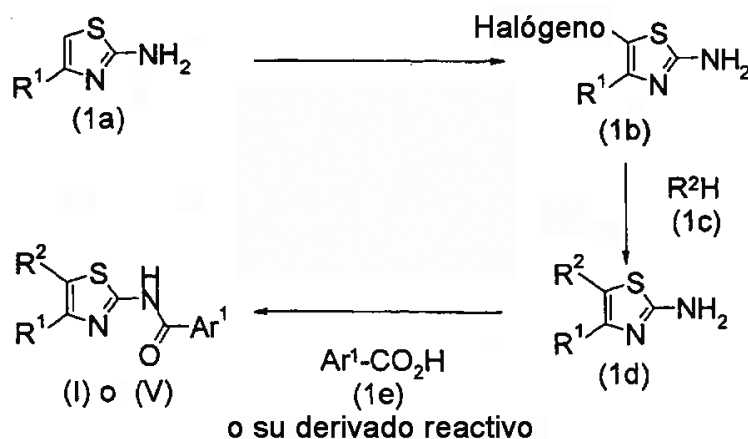
marcados, es decir, compuestos en los que uno o más átomos están marcados con radioisótopos o no radioisótopos.

Además, el compuesto de la presente invención puede formar una sal, que está incluida en la presente invención en tanto que sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de adición con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similar, o con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similar; sales con una base inorgánica tal como sodio, potasio, magnesio, calcio, y similar, o con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similar; y sales de amonio, y similares. Y también están incluidos en la presente invención un hidrato y un solvato del compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención, y aquellas que poseen polimorfismo. Además, el compuesto de la presente invención también incluye un compuesto que se metaboliza en un organismo vivo para ser convertido en el compuesto de la Fórmula general (I) o (V) o su sal, un denominado profármaco. Como grupos formadores del profármaco, se pueden ejemplificar aquellos descritos en Prog. Med., 5; 2157-2161, 1985; y en Hirokawa-Shorten, 1990, "Development of medicine" Vol. 7, Molecular Design, p. 163-198.

<Método de producción>

El compuesto y su sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se pueden preparar mediante diversos métodos sintéticos conocidos, usando características basadas en su cadena principal básica o en los tipos de grupos sustituyentes. Lo siguiente describe métodos de preparación representativos. Y según los tipos de grupos funcionales, es ventajoso en algunos casos, en términos de técnica de preparación, sustituir un grupo funcional con un grupo protector adecuado, es decir, un grupo que se puede convertir fácilmente en el grupo funcional, en la materia prima o etapa intermedia. Después, si es necesario, el grupo protector se elimina para obtener un compuesto deseado. Los ejemplos del grupo funcional incluyen grupos hidroxilo, carboxi, y amino, y los ejemplos del grupo protector incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, editado por Greene y Wuts. Es preferible usarlos de forma adecuada dependiendo de las condiciones de reacción.

(Primer método de producción)



(en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar<sup>1</sup> son como se definen en lo anterior)

En este método, un compuesto de la Fórmula general (I) o (V) se prepara mediante la amidación de un compuesto (1d) o su sal con un compuesto (1e) o su derivado reactivo mediante un método general, y después, si es necesario, eliminando el grupo protector.

En cuanto a los derivados reactivos del compuesto (1e), se pueden ejemplificar un éster habitual tal como éster metílico, éster etílico, éster terc-butílico, y similar; un haluro de ácido tal como cloruro de ácido, bromuro de ácido, y similar; una azida de ácido; un éster activo con N-hidroxibenzotriazol, p-nitrofenol, o N-hidroxisuccinimida, o similar; un anhídrido de ácido simétrico; una mezcla de anhídrido de ácido con carbonato de alquilo, ácido p-toluenosulfónico, o similar.

En el caso de que el compuesto (1e) se haga reaccionar en su forma de ácido libre, o éster activo o haluro de ácido sin aislamiento, y similar, es preferible llevar a cabo la reacción usando un agente de condensación tal como dicitohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, difenilfosforilazida, cianuro de dietilfosforilo, o hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC·HCl), y oxiclóruo de fósforo en disolvente piridínico.

La reacción, aunque varía dependiendo de los derivados reactivos o del agente de condensación, se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo halogenado, incluyendo diclorometano, dicloroetano, cloroformo y similar; un hidrocarburo aromático, incluyendo benceno, tolueno, xileno y similar; éter, incluyendo éter, tetrahidrofurano (THF) y similar; un éster, incluyendo acetato de etilo; N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetilsulfóxido (DMSO), y similar, con enfriamiento, enfriamiento hasta la temperatura ambiente, o temperatura ambiente hasta calentamiento.

A fin de hacer que la reacción transcurra suavemente, en algunos casos es ventajoso emplear una cantidad en exceso del compuesto (1e), o llevar a cabo la reacción en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, picolina, lutidina, y similar. Y se puede usar una sal que consiste en un ácido fuerte y una base débil, tal como hidrocloreto de piridina, p-toluenosulfonato de piridina, hidrocloreto de N,N-dimetilanilina, y similar. También se puede usar como disolvente piridina.

Particularmente, es ventajoso llevar a cabo la reacción en un disolvente tal como acetonitrilo o DMF, usando una base tal como piridina o N,N-dimetilanilina, o usando piridina como disolvente.

El material de partida (1d) usado en la reacción se puede preparar sintetizando un compuesto (1b) mediante halogenación de la posición 5 de un compuesto (1a), y haciendo reaccionar entonces el compuesto (1b) con un compuesto (1c). El compuesto (1b) también se puede usar en una reacción subsiguiente sin aislamiento.

Como agente de halogenación, se pueden usar aquellos usados habitualmente para la reacción de sustitución con halógeno de hidrógeno en un anillo aromático. Es apropiado un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y similar, dibromuro de dioxano, tribromuro de feniltrimetilamonio, una piridina tal como perbromuro de hidrobromuro de piridinio, hidrotribromuro de pirrolidona, y similar, un perbromuro tal como  $\alpha$ -pirrolidona, amonio cuaternario, dioxano y similar. También se puede usar un agente de halogenación de tipo imida, tal como N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, y similar, un haluro de hidrógeno tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similar, un agente metálico tal como haluro de cobre (II), incluyendo bromuro de cobre (II), cloruro de cobre (II), y similar.

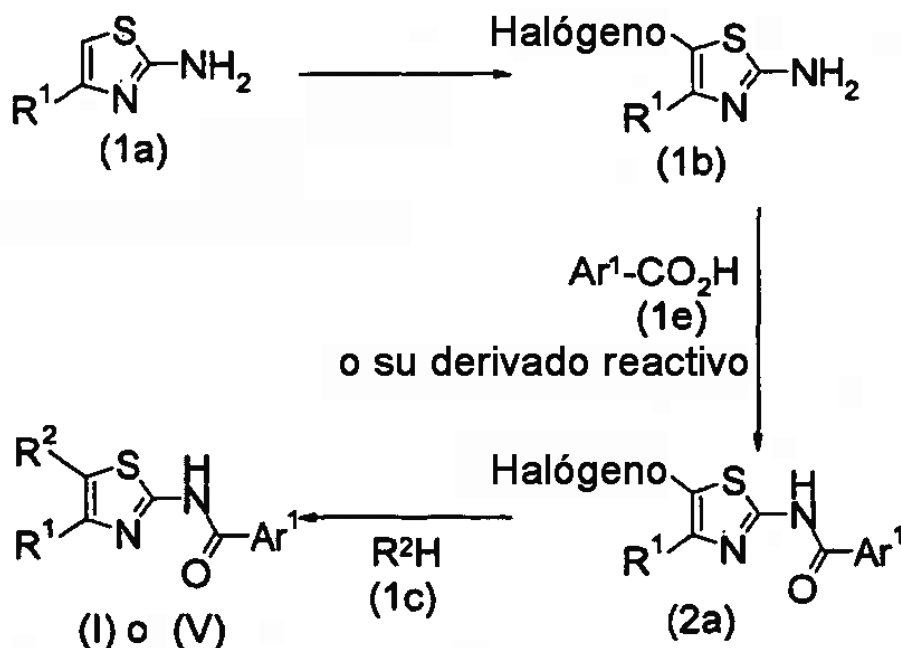
En el caso en el que se use un halógeno o perbromuro, el compuesto (1a) se puede hacer reaccionar en un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo halogenado; éter; alcohol, incluyendo metanol (MeOH), etanol (EtOH), 2-propanol, etilenglicol, y similar; hidrocarburo aromático; ácido acético; éster, incluyendo acetato de etilo (EtOAc), y similar. Si es necesario, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una pequeña cantidad de un catalizador tal como haluro de hidrógeno. Es preferible llevar a cabo la reacción a  $-30^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

En el caso en el que se use un haluro de hidrógeno como agente de halogenación, el compuesto (1a) se puede hacer reaccionar con aquél en una disolución ácido o una disolución básica tal como disolución acuosa de hidróxido de sodio, y la reacción se lleva a cabo preferiblemente a  $-30^{\circ}\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado. Y en caso de que se use un agente metálico como agente de halogenación, el compuesto (1a) se disuelve generalmente en un disolvente orgánico inerte, tal como hidrocarburo halogenado, éter, alcohol, hidrocarburo aromático, ácido acético, éster, y similar, o agua, o una mezcla de los mismos, para reaccionar con el agente, y, si es necesario, es ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de una pequeña cantidad de un catalizador tal como haluro de hidrógeno, a temperatura ambiente hasta el calentamiento.

El compuesto (1b) así obtenido se hace reaccionar con el compuesto (1c) en un disolvente polar no protónico, tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona, DMSO, y similar, un disolvente orgánico inerte tal como hidrocarburo halogenado, éter, hidrocarburo aromático, o agua, o una mezcla de los mismos, para preparar un compuesto (1d). La reacción se lleva a cabo preferiblemente a la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente usado.

A fin de que la reacción transcurra de forma suave, en algunos casos es ventajoso emplear una cantidad en exceso del compuesto (1e), o llevar a cabo la reacción en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, trietilamina, dietilisopropilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, picolina, lutidina y similar.

(Segundo método de producción)



En este método, un compuesto (2a) se sintetiza mediante la amidación del compuesto (1b) sintetizado mediante el primer método de producción con un compuesto (1e) o su derivado reactivo, y entonces se hace reaccionar con un compuesto (1c), y si es necesario se elimina un grupo protector para preparar el compuesto (I) o (V) de la presente invención.

5

Cualquier etapa se puede llevar a cabo según las etapas del primer método de producción.

Y los compuestos así obtenidos se pueden someter a un procedimiento usado habitualmente en la técnica, tal como alquilación, acilación, sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis, y similar, para preparar algunos de los compuestos de la Fórmula general (V).

10

El compuesto así producido de la presente invención se aísla y se purifica como su forma libre o como una sal del mismo. Una sal del compuesto (I) se puede producir sometiéndolo a una reacción de formación de sal habitual. El aislamiento y purificación se llevan a cabo mediante manipulaciones químicas habituales, tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía, y similares.

15

Se pueden separar diversos tipos de isómeros mediante el método habitual usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede separar mediante un método de resolución general de mezclas racémicas, por ejemplo un método en el que una mezcla racémica se convierte en sales diastereómeras con un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico y similar, y después se somete a resolución óptica. Y los diastereómeros se pueden separar mediante cristalización fraccionada o diversos tipos de cromatografía o similar. También, los compuestos ópticamente activos se pueden preparar usando materiales de partida ópticamente activos apropiados.

20

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

El compuesto y su sal de la presente invención tienen efectos excelentes incrementando el número de plaquetas. De este modo, el compuesto de la presente invención es útil en el tratamiento y/o prevención de trombocitopenia debida a anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, quimioterapia o radioterapia para tumores malignos, púrpura trombocitopénica idiopática, hepatopatía, VIH, y similar. En el caso en el que la trombocitopenia esté probablemente provocada por quimioterapia o radioterapia, es posible administrar el compuesto de la presente invención antes de llevar a cabo la terapia.

25

La eficacia farmacéutica del compuesto de la presente invención se confirmó mediante los siguientes ensayos.

(i) Ensayo de proliferación de células c-mpl-Ba/F3 humanas.

30

En una microplaca de 96 pocillos, se cultivaron  $2 \times 10^5$  células/ml de células c-mpl-Ba/F3 humanas a 37°C durante 24 horas con suero fetal bovino al 10% que contiene medio RPMI1640 (100  $\mu$ l/pocillo), al que se añadieron respectivamente diversas concentraciones de compuestos de ensayo. Después del cultivo, se añadieron 10  $\mu$ l/pocillo de WST-1/1-metoxi PMS (kit de recuento de células, Dojindo). Inmediatamente después de la adición, y después de 2 horas, se midió la absorbancia de A450/A650 con un lector de microplacas (modelo 3350: Bio-Rad), y

el incremento de absorbancia después de 2 horas se consideró como actividad de proliferación de cada compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Cada término en la Tabla tiene el siguiente significado.

5 pot.: Concentración de compuesto de ensayo para promover la proliferación celular del compuesto del Ejemplo 9 (compuesto del Ejemplo 9 y rhTPO en rhTPO) hasta 30% del valor máximo de la actividad de proliferación celular.

Eficacia: Valor máximo de la actividad de proliferación celular del compuesto de ensayo cuando el valor máximo de la actividad de proliferación celular del compuesto del Ejemplo 9 (compuesto del Ejemplo 9 y rhTPO en rhTPO) se ajusta a 100%.

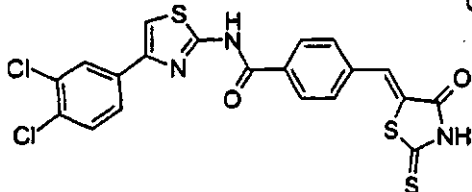
(Tabla 1)

Actividad de proliferación de células c-mpl-Ba/F3 humanas del compuesto de la presente invención		
Compuesto de ensayo	pot. [nM]	Eficacia [%]
Ejemplo 9	10	87
Ejemplo 16	2,4	93
Ejemplo 66	14	99
Ejemplo 103	18	97
Ejemplo 214	15	106
Ejemplo 250	6,7	87
Ejemplo 272	3,3	96
Ejemplo 276	8,7	100
Ejemplo 280	4,9	107
Ejemplo 328	9,0	88
Control 1	4,4	101
Control 2	2,1	96
Control 3	6,9	96
rhTPO	0,012	100

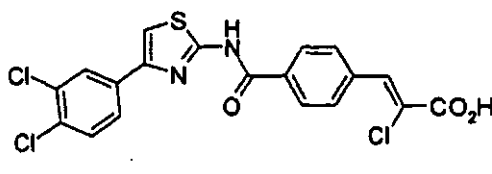
10

Como Control 1, se empleó el compuesto A-1 del documento 7 de patente; como el Control 2, se empleó el compuesto A-14 del documento 8 de patente; y como Control 3, se empleó el compuesto J-14 del documento 8 de patente. Más abajo se muestran las estructuras de los compuestos de control.

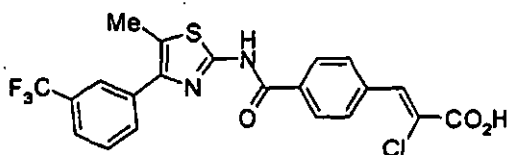
Control 1



Control 2



Control 3



A partir de los resultados anteriores, se ha verificado que el compuesto de la presente invención tiene actividad a la hora de hacer proliferar células c-Mpl Ba/F3 humanas.

(ii) Ensayo para medir los efectos a la hora de promover la formación de colonias megacariocíticas.

5 Se cultivaron células CD34<sup>+</sup> humanas a 37°C durante 10-14 días en presencia de materiales ensayados en un portaobjetos de cámara de 2 pocillos, usando MegaCult™-C (Stem Cell Technologies). Según las instrucciones adjuntas, se llevaron a cabo la deshidratación, la fijación y la tinción con anticuerpo anti-glucoproteína IIb/IIIa humana. Un grupo de 3 o más megacariocitos teñidos se consideró como 1 colonia, y el número de colonias por pocillo se midió con un microscopio. A partir de una curva de capacidad, se calcularon los valores de EC<sub>30</sub> de cada compuesto de ensayo.

10 Como resultado, el compuesto del Ejemplo 9 tuvo un valor de EC<sub>30</sub> de 12 nM, el compuesto del Ejemplo 66 fue 47 nM, y el compuesto del Ejemplo 250 fue 26 nM.

A partir de estos resultados, se ha confirmado que el compuesto de la presente invención tiene efectos excelentes a la hora de promover la formación de colonias megacariocíticas.

(iii) Ensayo de administración oral para ratones

15 Se administró oralmente a ratones macho ICR un compuesto de ensayo disuelto o suspendido en disolución acuosa al 0,5% de metilcelulosa, en una cantidad de 100 mg/kg o 10 mg/kg. Después de 2 horas, se extrajo sangre de la vena cava inferior del abdomen usando una capacidad 1/10 de citrato de sodio al 3,8% como anticoagulante. El plasma obtenido mediante centrifugación a 12.000 rpm durante 3 minutos se calentó a 56°C durante 30 minutos, y se añadió al sistema de proliferación de células c-mpl-Ba/F3 humanas descrito en (i), de tal manera que la concentración plasmática final fue 10%, y después se midió la actividad de proliferación celular. Se calculó la actividad de proliferación celular (%) de cada lote de plasma, cuando la actividad de proliferación celular máxima de cada compuesto de ensayo se ajustó a 100%.

20

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

(Tabla 2)

Actividad de proliferación celular de c-mpl-Ba/F3 humanas de plasma después de que el compuesto de ensayo se administre oralmente		
Compuesto de ensayo	dosis [mg/kg p.o.]	Actividad de proliferación celular [%]
Ejemplo 16	10	>80%
Ejemplo 66	10	61%
Ejemplo 214	10	>80%
Ejemplo 250	10	>80%
Ejemplo 272	10	>80%
Ejemplo 276	10	>80%
Ejemplo 280	10	>80%
Ejemplo 328	10	>80%
Control 1	100	<10%
Control 2	100	<10%
Control 3	100	<10%

25 A partir de los resultados anteriores, se ha verificado que el compuesto de la presente invención tiene actividad oral en ratones. Particularmente, es muy sorprendente que el control no mostró actividad oral a 100 mg/kg, mientras que el compuesto de la presente invención mostró buena actividad oral incluso a 10 mg/kg, lo que se considera que se logra mediante la introducción de un átomo de nitrógeno enlazante directamente en la posición 5 de tiazol. Y los controles 2 y 3 mostraron <10% de actividad de proliferación celular con la misma dosis (10 mg/kg p.o.) que los compuestos de los Ejemplos. También se ha confirmado que, en un ratón en el que se reconoce la producción de

30

plaquetas humanas después de transplantar células madre hematopoyéticas humanas, se reconocen los efectos del incremento del número de plaquetas al administrar oralmente el compuesto de la presente invención.

Una composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mediante métodos usados generalmente, que usan uno o más tipos del compuesto de la presente invención de la Fórmula general (V) y vehículos farmacéuticos, cargas, y otros aditivos usados generalmente en la preparación de medicamentos. Se puede administrar mediante administración oral a través de comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o mediante administración parenteral a través de inyecciones tales como inyección intravenosa, inyección intramuscular, y similar, o a través de supositorios, o mediante preparaciones pernasales, permucosales o percutáneas, y similares.

La composición sólida para uso en la administración oral según la presente invención se usa en formas de comprimidos, polvos, gránulos, y similares. En tal composición sólida, una o más sustancias activas se mezclan con al menos un tipo de diluyente inerte, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, metasilicato, o aluminato de magnesio. En la manera habitual, la composición puede contener aditivos distintos del diluyente inerte, que incluyen un lubricante tal como estearato de magnesio, un agente disgregante tal como glucolato cálcico de celulosa, un agente estabilizante tal como lactosa, y un agente que ayuda a la solubilización, tal como ácido glutámico o ácido aspártico. Según lo demande la ocasión, los comprimidos o pastillas se pueden revestir con un revestimiento de azúcar o con una película de sustancia gastrosoluble o enterosoluble, tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o similar.

La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inerte usado generalmente, tal como agua pura o etanol. Además del diluyente inerte, esta composición también puede contener agentes auxiliares tales como un agente humectante y un agente de suspensión, así como un edulcorante, un sabor, un aromático, y un antiséptico.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen disoluciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas asépticas. Los ejemplos de las disoluciones y suspensiones acuosas incluyen agua destilada para uso inyectable, y disolución salina fisiológica. Los ejemplos de disoluciones y suspensiones no acuosas incluyen aceite vegetal tal como propilenglicol, polietilenglicol, aceite de oliva, o similar; un alcohol tal como etanol, polisorbato 80 (nombre comercial), y similar. Tal composición puede contener además agentes auxiliares tales como un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante (por ejemplo, lactosa), y un agente que ayuda a la solubilización (por ejemplo, ácido glutámico o ácido aspártico. Estas composiciones se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, mezclando con un germicida, o mediante irradiación. Como alternativa, se pueden usar convirtiéndolas en primer lugar en composiciones sólidas estériles, y disolviéndolas en agua estéril o en un disolvente estéril para uso inyectable antes de su uso.

En el caso de la administración oral, una dosis diaria es aproximadamente 0,0001-50 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de forma aproximada 0,001-10 mg/kg, y de forma más preferible aproximadamente 0,01-1 mg/kg, y la dosis diaria se administra una vez al día o dividiéndola en 2 a 4 dosis por día. En el caso de administración intravenosa, una dosis diaria es aproximadamente 0,0001-1 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de forma aproximada 0,0001-0,1 mg/kg, y la dosis diaria se administra una vez al día o dividiéndola en varias dosis por día. La dosis se decide apropiadamente considerando los síntomas, edad, y sexo del paciente a tratar, y similar.

#### MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Lo siguiente describe la invención de forma más ilustrativa con referencia a ejemplos, pero la presente invención no está limitada a estos ejemplos. A este respecto, se incluyen nuevos materiales en los materiales de partida a usar en los ejemplos, y se describen como ejemplos de referencia métodos de producción de los materiales de partida a partir de materiales conocidos.

#### Ejemplo 1 de referencia

A una disolución de 4,18 g de 4-cloro-2-acetiltofeno en 30 ml de éter dietílico, se añadieron 1,5 ml de bromo con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la disolución de la reacción, y se extrajo la fase orgánica. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un compuesto bromado. A una disolución del compuesto bromado en 30 ml de EtOH, se añadieron 2,1 g de tiourea a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C toda la noche. El precipitado se filtró, y la disolución obtenida se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo, y después una capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se lavó con hexano:EtOAc = 1:1 para obtener 2,57 g de 2-amino-4-(4-clorotiofen-2-il)tiazol.

Los compuestos de los Ejemplos 2-8 de Referencia como se muestran en la Tabla 3 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1 de Referencia.

Cada símbolo en la Tabla tiene el siguiente significado.

Rf: Ejemplo de Referencia número

Datos: datos físicos (MS: FAB-MS(M+H)<sup>+</sup>; MN: FAB-MS(M-H)<sup>-</sup>; MM: FAB-MS(M)<sup>+</sup>; RMN: δ (ppm) de los picos en RMN <sup>1</sup>H, empleando DMSO-d<sub>6</sub> como un disolvente de medida, excepto que se indique de otro modo, y (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si como un patrón interno)

Estructura: estructura química

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Ar: grupo sustituyente en la Fórmula general (Me: metilo, Et: etilo, nPr: propilo normal, nBu: butilo normal, tBu: terc-butilo, cHex: ciclohexilo, cHep: cicloheptilo, alilo: alilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, ciano: ciano, Ac: acetilo, Boc: terc-butiloxicarbonilo, Fur: furanilo, The: tienilo, azet: azetidín-1-ilo, pyr: pirrolidín-1-ilo, pipe: piperidín-1-ilo, pipa: piperazín-1-ilo, mor: morfolin-4-ilo, tmor: tiomorfolín-4-ilo, imid: imidazol-1-ilo, TBS: terc-butildimetilsililo, el número antes del grupo sustituyente indica la posición de sustitución, y como ejemplos, 5-Cl-3-The indica 5-clorotiofen-3-ilo, y 4-cHex-pipa 4-ciclohexilpiperazín-1-ilo).

(Tabla 3)

Rf	R <sup>1</sup>	Datos
1	4-Cl-2-The	MS;217.
2	5-Cl-3-The	MS;217.
3	5-F-2-The	MS;201.
4	3-F-2-The	MS;201.
5	5-Me-2-The	MS;197.
6	4-Me-2-The	MS;197.
7	4-F-5-Cl-2-The	MS;235.
8	4-F-2-The	MS;201.

### 15 Ejemplo 9 de Referencia

A una disolución de 6,0 g de 2-amino-4-(4-fluorofenil)tiazol en 100 ml de THF, se añadieron gota a gota 1,60 ml de bromo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Tras la evaporación del disolvente, se añadieron 100 ml de DMF, 10,4 g de 1-ciclohexilpiperazina, y 17,2 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a 90°C durante 31 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluye: cloroformo-MeOH = 100:1-100:3) para obtener 11,26 g de 2-amino-5-(4-ciclohexilpiperazín-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol.

Los compuestos de los Ejemplos 10-40 de Referencia como se muestran en la Tabla 4 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 9 de Referencia.

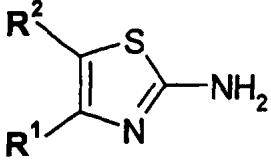
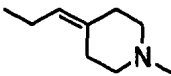
### 25 Ejemplo 41 de Referencia

A una disolución de 0,5 g del compuesto del Ejemplo 1 de Referencia en 5 ml de DMF, se añadieron 0,45 g de N-bromosuccinimida con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 50 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron secuencialmente 0,6 g de ciclohexilpiperazina y 0,6 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió cloroformo al residuo, y después la capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluye: hexano-EtOAc = 1:1) para obtener 300 mg de 2-amino-4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazín-1-il)tiazol.



Los compuestos de los Ejemplos 42-71 de Referencia como se muestran en la Tabla 4 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 41 de Referencia.

(Tabla 4)

Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
			
9	4-F-Ph	4-cHex-pipa	MS;361.
10	4-F-Ph	4-nPr-pipe	MS;320.
11	4-F <sub>3</sub> C-Ph	4-cHex-pipa	M;411.
12	4-O <sub>2</sub> N-Ph	4-cHex-pipa	MS;388.
13	4-Me <sub>2</sub> N-Ph	4-cHex-pipa	MS;386.
14	4-ciano-Ph	4-cHex-pipa	MS;368.
15	4-EtO <sub>2</sub> C-Ph	4-cHex-pipa	MS;415.
16	3-F <sub>3</sub> C-Ph	4-cHex-pipa	MM;410.
17	3-ciano-Ph	4-cHex-pipa	MS;368.
18	4-F-Ph	4-nPrO-pipe	MS;336.
19	4-F-Ph	4-mor-pipe	MS;363.
20	5-Cl-2-The		MM;339.
21	5-Me-2-Fur	4-cHex-pipa	MS;347.
22	3-Cl-2-The	4-cHex-pipa	MS;383.
23	5-Cl-3-The	4-cHex-pipa	MS;383.
24	5-Cl-2-The	4-cHex-pipa	MS;383.
25	5-Br-2-The	4-cHex-pipa	MS;427,429.
26	5-Me-2-The	4-cHex-pipa	MS;363.
27	3-F-2-The	4-cHex-pipa	MS;367.
28	5-Cl-2-The	4-nPr-pipe	MS;342.
29	4-F-Ph	(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-	MS;282.
30	4-F-Ph	((cHex)(Me)N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-	MS;363.
31	4-F-Ph	(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-	MS;295.
32	4-F-Ph	(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )(Me)N-	MS;309.
33	4-F-Ph	(pipe-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-	MS;335.
34	4-F-Ph	4-AcHN-4-Ph-pipe	MS;411.
35	4-F-Ph	imid	MS;261.

## ES 2 416 304 T3

36	4-F-Ph	4-Ph-imid	MS;337.
37	4-F-Ph	4-BnO <sub>2</sub> C-pipa	MS;413.
38	4-F-Ph	4-nBu-2,5-diMe-pipa	MM;362.
39	4-F-Ph	3-(1-pipe)-azet	MS;333.
40	3-Cl-Ph	4-cHex-pipa	MS;377.
41	4-Cl-2-The	4-cHex-pipa	MS;383.
42	5-F-2-The	4-cHex-pipa	MS;367.
43	4-Br-2-The	4-cHex-pipa	MS;427,429.
44	4-Me-2-The	4-cHex-pipa	MS;363.
45	4-Cl-2-The	4-nPr-pipe	MS;342.
46	4-Cl-2-The	(1-nBu-piperidin-4-il)(Me)N-	MS;385.
47	4-Cl-2-The	4-(alilO <sub>2</sub> C)-pipa	MS;385.
48	4-Cl-2-The	3-(4-nPr-1-pipe)-azet	MS;397.
49	4-Cl-2-The	4-mor-pipe	MS;385.
50	4-Cl-2-The	(1-nBu-pirrolidin-3-il)(Me)N-	MS;371.
51	4-Cl-2-The	(quinuclidin-3-il)(Me)N-	MS;355.
52	4-F-5-Cl-2-The	4-cHex-pipa	MS;401.
53	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	MS;343.
54	4-Cl-2-The	mor	MS;302.
55	4-F-2-The	4-cHex-pipa	MS;367.
56	4-Cl-2-The	(mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> )(Me)N-	MS;373.
57	4-Cl-2-The	(mor-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(cHex)N-	MS;427.
58	4-Cl-2-The	4-tmor-pipe	MS;401.
59	4-Cl-2-The	tmor	MS;318.
60	4-Cl-2-The	3-oxo-pipa	MS;315.
61	4-Cl-2-The	4-(cHex)(Me)N-pipe	MS;411.
62	4,5-diCl-2-The	4-cHex-pipa	MS;417.
63	4-Cl-2-The	4-pipe-pipe	MS;383.
64	4-Cl-2-The	4-(F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> )(Me)N-pipe	MS;411.
65	4-Cl-2-The	(3R*,5S*)-3,5-diMe-4-nPr-pipa	MS;371.
66	4-Cl-2-The	4-cHep-pipa	MS;397.
67	4-Cl-2-The	4-(nPr)(Me)N-pipe	MS;371.
68	4-Cl-2-The	4-(F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-pipe	MS;425.
69	4-Cl-2-The	3-EtO <sub>2</sub> C-pipe	MS;372.
70	4-Cl-2-The	2-EtO <sub>2</sub> C-pipe	MS;372.

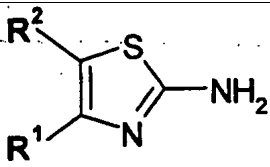
71	4-Cl-2-The	4-(3-F-pyrr)-pipe	MS;387.
----	------------	-------------------	---------

**Ejemplo 72 de Referencia**

A una disolución de 830 mg del compuesto del Ejemplo 69 de Referencia en 2 ml de EtOH, se añadieron 6 ml de NaOH ac. 1M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó, y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con éter dietílico. Se añadieron 6,5 ml de HCl 1M ac. a la capa acuosa que queda, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 726 mg de ácido 1-[2-amino-4-(4-clorotiofen-2-il)tiazol-5-il]piperidin-3-carboxílico.

Los compuestos del Ejemplo 73 de Referencia como se muestran en la Tabla 5 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 72 de Referencia.

(Tabla 5)

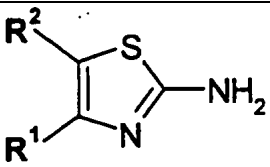
			
Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
72	4-Cl-2-The	3-HO <sub>2</sub> C-pipe	MS;344.
73	4-Cl-2-The	2-HO <sub>2</sub> C-pipe	MS;344.

**Ejemplo 74 de Referencia**

A una disolución de 683 mg del compuesto del Ejemplo 72 de Referencia en 20 ml de DMF, se añadieron 359 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 506 mg de WSC HCl, 432 mg de hidrocloreuro de dimetilamina, y 1,11 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado al residuo. El precipitado producido se recogió mediante filtración y se disolvió en cloroformo, y la disolución de la reacción se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloroformo. Tras secar sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando cloroformo: MeOH (100:1~50:1) como un eluyente para obtener 628 mg de 1-[2-amino-4-(4-clorotiofen-2-il)]-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida.

El compuesto del Ejemplo 75 de Referencia como se muestra en la Tabla 6 se sintetizó empleando el material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 74 de Referencia.

(Tabla 6)

			
Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
74	4-Cl-2-The	3-Me <sub>2</sub> NOC-pipe	MS;371.
75	4-Cl-2-The	2-Me <sub>2</sub> NOC-pipe	MS;371.

**Ejemplo 76 de Referencia**

Una disolución de 608 mg del compuesto del Ejemplo 74 de Referencia en 10 ml de THF se añadió a una suspensión de 143 mg de LAH en 10 ml de THF, y la mezcla se calentó a reflujo toda la noche. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se le añadieron 0,14 ml de agua, 0,14 ml de NaOH ac. 2M, y 0,42 ml de agua. El precipitado así producido se eliminó mediante filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando

cloroformo:MeOH (20:1) como eluyente para obtener 156 mg de 2-amino-4-(4-clorotiofen-2-il)-5-{3-[(dimetilamino)metil]piperidin-1-il}tiazol.

El compuesto del Ejemplo 77 de Referencia como se muestra en la Tabla 7 se sintetizó empleando el material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 76 de Referencia.

5

(Tabla 7)

Rf	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
76	4-Cl-2-The	3-(Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> )-pipe	MS;357.
77	4-Cl-2-The	2-(Me <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> )-pipe	MS;357.

#### Ejemplo 78 de Referencia

A una disolución de 2,50 g de éster metílico del ácido 3-cloro-4-hidroxi-benzoico en 25 ml de DMF, se añadieron 2,78 g de carbonato de potasio y 4,31 ml de bromuro de 2-(terc-butildimetilsililo)etilo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 15 horas. El disolvente se evaporó, se añadió EtOAc al residuo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 10:1~5:1) para obtener 4,88 g de éster metílico del ácido 4-[2-(terc-butildimetilsililo)etoxi]-3-clorobenzoico.

Los compuestos de los Ejemplos 79-89 de Referencia se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 78 de Referencia.

#### Ejemplo 90 de Referencia

A una disolución de 1,5 g de éster metílico del ácido 3-cloro-4-hidroxi-benzoico en 20 ml de THF, se añadieron 1,8 ml de 1-terc-butoxi-2-propanol, 3,16 g de trifenilfosfina, y 1,9 ml de azodicarboxilato de dietilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 100:1~5:1) para obtener 2,3 g de éster metílico del ácido 4-(1-terc-butoxi-2-propoxi)-3-clorobenzoico.

Los compuestos de los Ejemplos 91-93 de Referencia como se muestran en la Tabla 8 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 90 de Referencia.

#### Ejemplo 94 de Referencia

Se suspendieron 4,0 g de ácido 6-quinolincarboxílico en 30 ml de MeOH, se añadieron 2,0 ml de sulfato conc. con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 70°C durante 22 horas. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con agua y se neutralizó con carbonato de potasio. El sólido precipitado de este modo se filtró y se secó para obtener 4,28 g de éster metílico del ácido 6-quinolincarboxílico. Se disolvieron 0,5 g del cuerpo del éster obtenido en 5 ml de formamida, se le añadieron secuencialmente 0,15 ml de sulfato conc., 0,05 g de sulfato ferroso hepta-hidratado, y 0,4 ml de peróxido de hidrógeno al 31%, y la mezcla se agitó a 80°C durante 50 minutos. La disolución de la reacción se mezcló con agua y se alcalinizó con carbonato de potasio. Se añadió MeOH al 10% en cloroformo; y la materia insoluble se filtró usando celita. El filtrado obtenido se separó, la capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, y el residuo obtenido se lavó con EtOH para obtener 0,15 g de 6-metoxicarbonil-2-quinolincarboxamida.

#### Ejemplo 95 de Referencia

A una disolución de 1,96 g de éster etílico del ácido 5-metilpirazol-3-carboxílico en 40 ml de DMF, se añadieron 2,64 g de carbonato de potasio y 3,53 ml de bromuro de 3-(terc-butildimetilsililo)propilo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó, se añadió EtOAc al residuo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 15:1~5:1) para obtener 1,39 g de éster etílico del ácido 1-[3-(terc-butildimetilsililo)propoxi]-5-metilpirazol-3-carboxílico.

**Ejemplo 96 de Referencia**

A una disolución de 0,50 g de éster metílico ácido 3-cloro-4-formilbenzoico en 10 ml de cloruro de metileno, se añadieron 0,5 ml de ácido acético, 0,3 ml de 2-metoxietilamina, y 0,85 g de triacetoxiborohidruro, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La disolución de la reacción se mezcló con agua y se neutralizó con carbonato de potasio, y después se le añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para obtener un cuerpo de bencilamina.

A una disolución del cuerpo de bencilamina en 10 ml de THF, se añadieron 0,70 g de dicarbonato de di-terc-butilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 10:1~8:1) para obtener 0,87 g de éster terc-butílico del ácido N-(2-cloro-4-metoxicarbonilbencil)-N-(2-metoxietil)carbámico.

El compuesto del Ejemplo 97 de Referencia como se muestra en la Tabla 8 se sintetizó empleando el material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 96 de Referencia.

**Ejemplo 98 de Referencia**

A una disolución de 1,52 g de ácido 3,4,5-trifluorobenzoico en 15 ml de diclorometano, se añadieron 0,92 ml de cloruro de oxalilo con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 80 minutos. Después de que se añadió DMF gota a gota, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadieron 20 ml de piridina, 3,40 ml de 2-terc-butoxietanol, y 1 vez mediante espátula de DMAP con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> saturado ac., se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,10 g de éster 2-terc-butoxiético del ácido 3,4,5-trifluorobenzoico bruto. A una disolución de 1,03 g de terc-butóxido de potasio en 15 ml de THF, se añadieron 1,50 ml de 2-terc-butoxietanol, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. La disolución de la reacción se enfrió hasta -78°C, se le añadió una disolución de 2,10 g de éster 2-terc-butoxiético del ácido 3,4,5-trifluorobenzoico bruto en 5 ml de THF, y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora, y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se mezcló con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, y se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 100:1~20:1) para obtener 2,24 g de éster 2-terc-butoxiético del ácido 4-(2-terc-butoxi)toxi-3,5-difluorobenzoico.

**Ejemplo 99 de Referencia**

A una disolución de 1,15 g de ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico en 20 ml de DMSO, se añadieron 1,3 g de carbonato de potasio y 1,4 g de éster etílico del ácido isonipecóico, y la mezcla se calentó mientras se agitaba a 80°C durante 2 días. Se añadió EtOAc a la disolución de la reacción, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 20:1~10:1) para obtener 1,42 g de éster etílico del ácido N-(4-terc-butoxicarbonil-2-clorofenil)isonipecóico.

Los compuestos de los Ejemplos 100-108 de Referencia como se muestran en la Tabla 8 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 99 de Referencia.

**Ejemplo 109 de Referencia**

A una disolución de 0,70 g de ácido 3-cloro-4-(4-hidroxipiperidino)benzoico en 15 ml de cloruro de metileno, se añadieron 1,5 ml de 2,6-lutidina y 2,7 g de triflato de terc-butildimetilsililo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 semanas. A la disolución de la reacción, se añadió EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 5:1~4:1) para obtener 0,90 g de éster metílico del ácido 4-(4-terc-butildimetilsililoxipiperidino)-3-clorobenzoico.

**Ejemplo 110 de Referencia**

A una disolución de 1,50 g de 1-(4-etoxicarbonil-2-fluorofenil)piperidin-4-carboxamida en 20 ml de THF, se añadieron a 78°C 2,0 ml de trietilamina y 0,9 ml de anhídrido del ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó, se añadió EtOAc, y después la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 5:1~4:1) para obtener 1,43 g de éster etílico del ácido 4-(4-cianopiperidino)-3-fluorobenzoico.

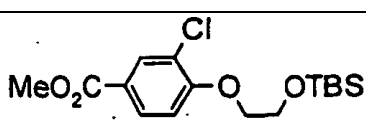
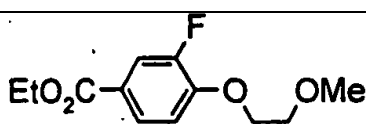
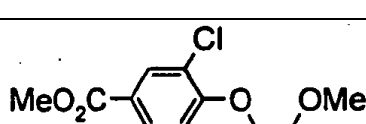
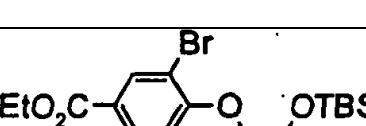
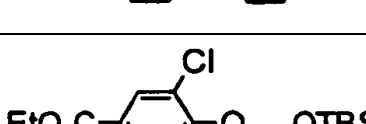
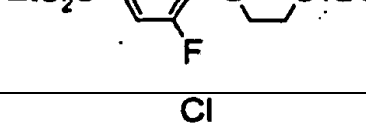
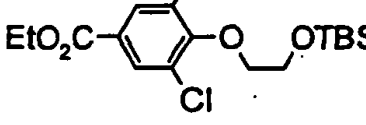
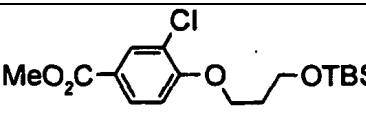
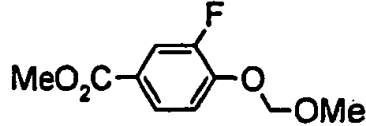
**Ejemplo 111 de Referencia**

A una disolución de 0,50 g de éster etílico del ácido N-(4-terc-butoxicarbonil-2-fluorofenil)isonipecótico en 5 ml de DMF, se añadieron 0,21 g de N-clorosuccinimida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano-EtOAc = 5:1~1:1) para obtener 0,51 g de éster etílico del ácido N-(4-terc-butoxicarbonil-2-cloro-6-fluorofenil)isonipecótico.

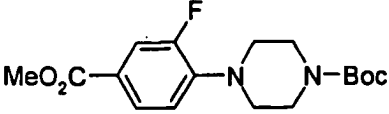
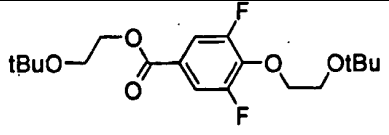
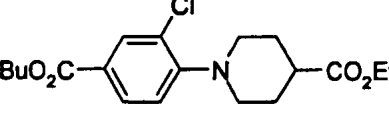
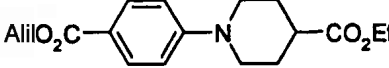
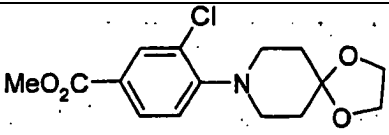
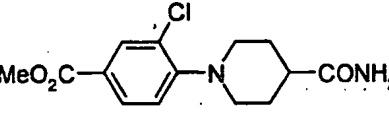
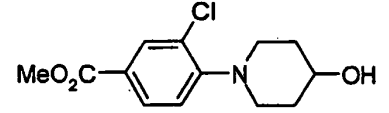
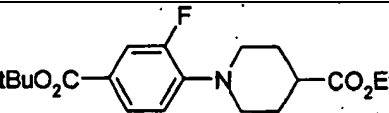
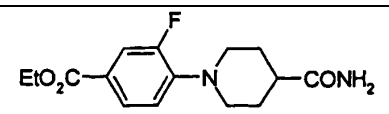
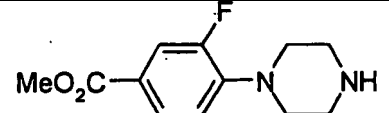
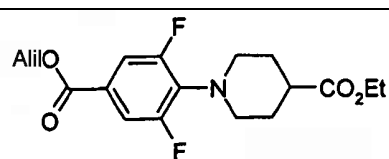
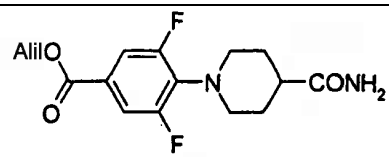
5

Los compuestos de los Ejemplos 112-113 de Referencia como se muestran en la Tabla 8 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 111 de Referencia.

(Tabla 8)

Rf	estructura	Datos
78		MS;345.
79		MS;243
80		MS;245.
81		MS;403,405.
82		RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 0,05-0,13 (6H,m), 0,82-0,93 (9H,m), 1,40 (3H, t, J=7,1Hz), 3,97 (2H, t, J=5,1Hz), 4,28-4,34 (2H, m), 4,37 (2H, q, J=7,1Hz), 7,68 (1H, dd, J=2,0 ,11,6Hz), 7,87 (1H, t, J=2,0Hz)
83		MS;393.
84		MS;359.
85		GC-MS(M) <sup>+</sup> ;214.
86		MS;231.

Rf	estructura	Datos
87		MS;343.
88		MS;339.
89		MS;339.
90		MS;301.
91		MS;285.
92		MS;271.
93		RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,38 (3H, t, J=6,0Hz), 1,41 (3H, s), 1,47 (3H, s), 4,00-4,23 (4H, m), 4,33 (2H, q, J=6,0Hz), 4,48-4,56 (1H, m), 6,96 (1H, d, J=8,7Hz), 7,92 (1H, dd, J=2,0, 8,7Hz), 8,05 (1H, d, J=2,0Hz).
94		MS;231.
95		MS;327.
96		MS;358.

Rf	estructura	Datos
97		MS;339.
98		MS;375.
99		MS;368
100		MS;318.
101		MS;312
102		MS;297
103		MS;269
104		MS;352
105		MS;295
106		MS;239.
107		MS;354.
108		MS;325.



Rf	estructura	Datos
109		MS;384
110		MS;277
111		MS;386
112		MS;311
113		MS;373.

#### Ejemplo 114 de Referencia

5 A una disolución de 2,16 g del compuesto del Ejemplo 78 de Referencia en 20 ml de MeOH-15 ml de THF, se añadieron 7,5 ml de NaOH 1M ac., y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó, y el residuo se acidificó con 5% de hidrogenosulfato de potasio ac. y se extrajo con cloroformo-2-propanol (3:1). La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, y después el disolvente se evaporó para obtener 1,17 g de ácido 4-[2-(terc-butildimetilsililo)etoxi]-3-clorobenzoico.

Los compuestos de los Ejemplos 115-138 de Referencia como se muestran en la Tabla 9 se sintetizaron empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 114 de Referencia.

#### 10 Ejemplo 139 de Referencia

15 A 1,56 g de cloruro de 3,4,5-trifluorobenzoilo, se añadieron 6,32 ml de 2-metoxietanol y 6,53 g de carbonato de cesio, y la mezcla se agitó a 100°C durante 20 horas. La disolución de la reacción se mezcló con 50 ml de THF y se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener 4,36 g de sólido incoloro. El sólido se disolvió en 15 ml de THF, se le añadieron 3,16 ml de 2-metoxietanol, y 1,35 g de terc-butóxido de potasio, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 4 días. La disolución de la reacción se mezcló con hidrogenosulfato de potasio ac. al 5%, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, y después el disolvente se evaporó para obtener 1,76 g de ácido 3,5-difluoro-4-(2-metoxietoxi)benzoico.

#### Ejemplo 140 de Referencia

20 Se disolvieron 0,3 g del compuesto del Ejemplo 94 de Referencia en 10 ml de un disolvente mixto de THF-MeOH (1:1), se añadieron 1,5 ml de NaOH 1M ac. a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se mezcló con agua, y se neutralizó con 1,5 ml de HCl 1M ac. El sólido así obtenido se filtró y se secó para obtener 0,29 g de ácido 2-carbamoilquinolin-6-carboxílico.

#### Ejemplo 141 de Referencia

25 A una disolución de 410 mg del compuesto del Ejemplo 130 de Referencia en 10 ml de piridina, se añadieron 0,24 ml de anhídrido del ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se

evaporó, se añadió EtOAc al residuo, y la capa orgánica se lavó con HCl 1M, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: cloroformo-MeOH = 100:1~50:1) para obtener 351 mg de ácido 4-[2-(acetiloxi)etoxi]-3-metilbenzoico.

5 El compuesto del Ejemplo 142 de Referencia como se muestra en la Tabla 9 se sintetizó empleando cada material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 141 de Referencia.

#### Ejemplo 143 de Referencia

10 A 2,00 g de ácido 2-cloroisonicótico, se añadieron 15 ml de etilenglicol y 4,28 g de terc-butóxido de potasio, y la mezcla se agitó a 150°C durante 6 días. La disolución de la reacción se vertió en hidrogenosulfato de potasio ac. al 5% y se extrajo con EtOAc, y después la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó para obtener 0,54 g de ácido 2-(2-hidroxi)etoxi)isonicótico.

#### Ejemplo 144 de Referencia

15 A una disolución de 4,74 g de éster etílico del ácido 1-{4-[(aliloxi)carbonil]fenil}piperidin-4-carboxílico en 75 ml de THF, se añadieron 2,10 ml de morfolina y 390 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y la mezcla se agitó a 60°C durante 1,5 horas. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió EtOAc al residuo, y la disolución de la reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. tres veces. Al NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado recogido, se añadió HCl conc., y el precipitado producido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 2,73 g de ácido 4-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]benzoico.

20 El compuesto del Ejemplo 145 de Referencia como se muestra en la Tabla 9 se sintetizó empleando el material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 144 de Referencia.

#### Ejemplo 146 de Referencia

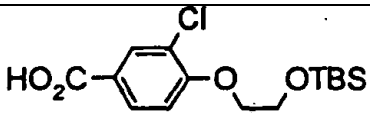
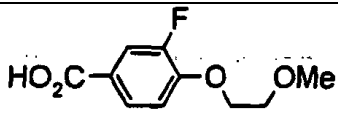
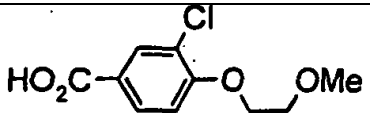
25 Se disolvieron 1,42 g del compuesto del Ejemplo 99 de Referencia en 5 ml de cloruro de metileno, se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La disolución de la reacción se concentró a presión reducida, se mezcló con agua, y se neutralizó con NaOH ac. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener 1,16 g de ácido 3-cloro-4-(4-etoxicarbonilpiperidino)benzoico.

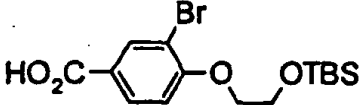
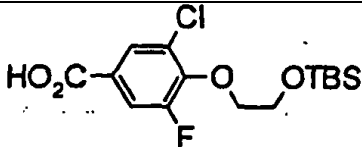
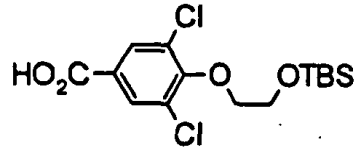
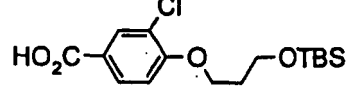
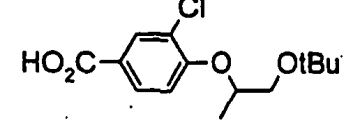
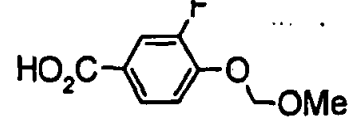
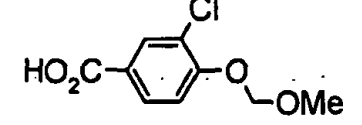
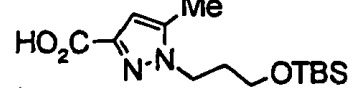
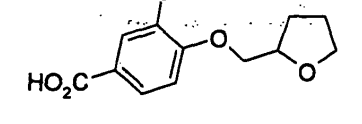
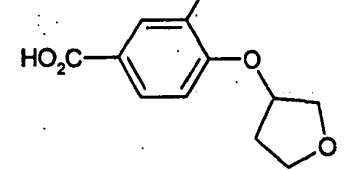
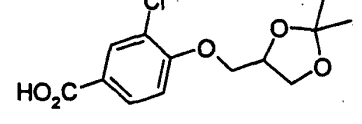
El compuesto del Ejemplo 147 de Referencia como se muestra en la Tabla 9 se sintetizó empleando el material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 146 de Referencia.

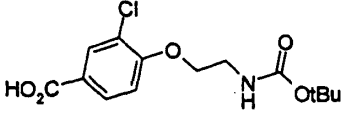
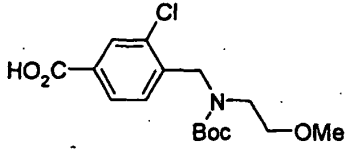
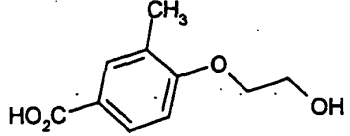
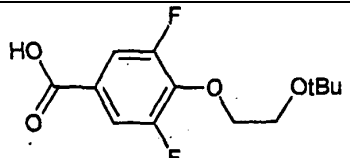
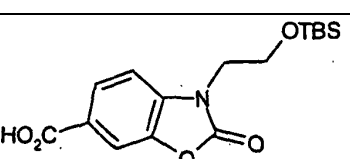
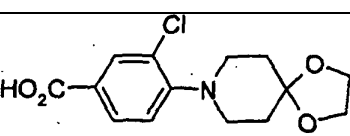
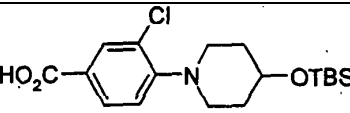
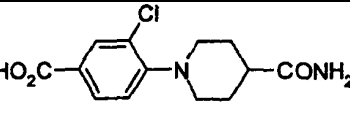
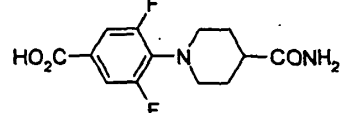
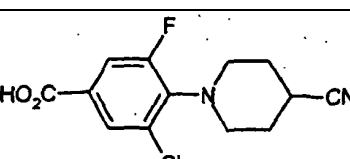
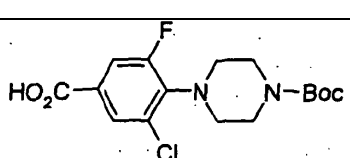
#### Ejemplo 148 de Referencia

30 A una disolución de 1,12 g del compuesto del Ejemplo 144 de Referencia en 20 ml de DMF, se añadieron 775 mg de N-bromosuccinimida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 70 minutos, y a 50°C durante 2 horas. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua al residuo, y el precipitado producido se recogió mediante filtración. Tras añadir NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado, EtOAc, y HCl, la disolución de la reacción se extrajo con cloroformo, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol = 100:1~30:1) para obtener 1,29 g de ácido 3-bromo-4-[4-(etoxicarbonil(piperidin-1-il)benzoico.

(Tabla 9)

Rf	estructura	Datos
114		MN;329.
115		MN;213.
116		MN;229.

Rf	estructura	Datos
117		MN;373,375.
118		RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 0,05-0,15 (6H, m), 0,85-0,92 (9H, m), 3,97 (2H, t, J=5,2Hz), 4,32-4,37 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J=2,0, 11,2Hz), 7,93 (1H, t, J=2,0Hz).
119		MN;363.
120		MN;343.
121		MS;287.
122		MN;199.
123		MS;217.
124		MN;297.
125		MS;257.
126		MN;241
127		RMN (CDCl <sub>3</sub> ); 1,41 (3H, s), 1,48 (3H, s), 4,00-4,25 (4H, m), 4,49-4,58 (1H, m), 6,99 (1H, d, J=8,7Hz), 7,99 (1H, dd, J=2,0, 8,7Hz), 8,12 (1H, d, J=2,0Hz).

Rf	estructura	Datos
128		MS;316.
129		MN;342
130		RMN (CD <sub>3</sub> OD); 2,17 (3H, s), 3,77-3,85 (2H, m), 3,97-4,06 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=8,7Hz), 7,68-7,78 (2H, m).
131		MN;273.
132		MS;338.
133		MN;296.
134		MN;368.
135		MN;281.
136		MS;285.
137		MN;281
138		MS;359.

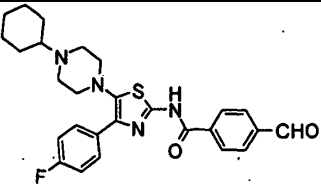
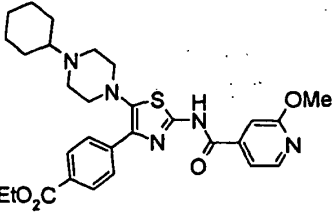
Rf	estructura	Datos
139		MN;231.
140		MN;215.
141		MS;239.
142		MS;226.
143		RMN; 3,72 (2H, t, J=5,0Hz), 4,31 (2H, t, J=5,0Hz), 4,82 (1H, brs), 7,18 (1H, d, J=1,3Hz), 7,38 (1H, dd, J=5,1, 1,3 Hz), 8,31 (1H, d, J=5,1Hz), 13,56 (1H, brs).
144		MS;278.
145		MS;314.
146		MN;310.
147		MN;328
148		MN;354,356.

#### Ejemplo 149 de Referencia

A una disolución de 2,00 g del compuesto del Ejemplo 9 de Referencia y 1,14 g de ácido 4-formilbenzoico en 30 ml de DMF, se añadieron 992 mg de N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1,39 g de WSC·HCl, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado y se extrajo con cloroformo, y después la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice dos veces usando cloroformo:metanol (100:1~30:1) y hexano:EtOAc (5:1~1:1) como eluyente, para obtener 1,32 g de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-formilbenzamida.

El compuesto del Ejemplo 150 de Referencia como se muestra en la Tabla 10 se sintetizó empleando el material de partida correspondiente, de la misma manera como se describe en el Ejemplo 149 de Referencia.

(Tabla 10)

Rf	estructura	Datos
149		MS;493.
150		MS;550.

### 5 Ejemplo 1

A una disolución de 300 mg del compuesto del Ejemplo 9 de Referencia en 5 ml de piridina, se añadieron 280 mg de cloruro de 4-cianobenzóilo con enfriamiento con hielo, la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días, y después a 50°C durante 1 día. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se recristalizó en EtOAc para obtener 230 mg de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-cianobenzamida. A una disolución de 80 mg del compuesto obtenido en 5 ml de EtOAc, se añadieron 0,4 ml de una disolución de HCl 0,4 M-EtOAc, y la mezcla se agitó toda la noche y se filtró para obtener 57 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-cianobenzamida.

### 15 Ejemplo 2

A una disolución de 500 mg del compuesto del Ejemplo 24 de Referencia en 10 ml de DMF, se añadieron 300 mg de ácido 2-metoxiisonicotínico, 376 mg de WSC·HCl, y 265 mg de HOBt, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se evaporó, y el residuo se mezcló con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc = 8:1~2:1) y se disolvió en 10 ml de EtOAc, se le añadieron 0,46 ml de disolución de HCl 0,4M-EtOAc, y la mezcla se agitó durante un rato, y después el precipitado producido se recogió mediante filtración para obtener 72 mg de hidrocloreto de N-[4-(5-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

### Ejemplo 3

A una disolución de 342 mg del compuesto del Ejemplo 28 de Referencia en 10 ml de DMF, se añadieron 306 mg de ácido 2-metoxiisonicotínico, 383 mg de WSC·HCl, 270 mg de HOBt, y 244 mg de 4-(dimetilamino)piridina, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. El disolvente se evaporó, y el residuo se mezcló con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc = 8:1) y se disolvió en 30 ml de EtOAc, se le añadieron 4,1 ml de disolución de HCl 0,1M-EtOAc, y la mezcla se agitó durante un rato, y después el precipitado producido se recogió mediante filtración para obtener 120 mg de hidrocloreto de N-[4-(5-clorotiofen-2-il)-5-(4-propilpiperidin-1-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

### Ejemplo 4

A una disolución de 1,72 g del compuesto del Ejemplo 78 de Referencia en un disolvente mixto de MeOH 17 ml-THF 10 ml, se añadieron 6 ml de NaOH 1M ac., y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la disolución de la reacción se añadieron 5,5 ml de HCl 1M ac., y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto bruto de ácido 4-[2-(terc-butildimetilsililo)etoxi]-3-clorobenzoico. Al producto bruto obtenido, se añadieron 720 mg del compuesto del Ejemplo 78 de Referencia, 20 ml de DMF, 959 mg de WSC·HCl, 676 mg de HOBt, y 611 mg de 4-(dimetilamino)piridina, y la mezcla se agitó a 50°C durante 22 horas, y después a 90°C durante 20 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc, y la

capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando cloroformo-MeOH (100:1~10:1) como un eluyente, y cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano:EtOAc (2:1~1:1) como un eluyente para obtener 38 mg de 3-cloro-4-{2-[3-cloro-4-(2-hidroxietoxi)benzoiloxi]etoxi}-N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]benzamida. Al compuesto obtenido, se añadieron 0,5 ml de MeOH, 1 ml de THF, y 225 µl de NaOH 1M ac., y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La disolución de la reacción se mezcló con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:0~100:2) y el producto obtenido se disolvió en 5 ml de EtOAc, se añadió 1,0 ml de disolución de HCl 0,1 M-EtOAc, la mezcla se agitó durante un rato, y el precipitado producido se recogió mediante filtración para obtener 18 mg de hidrocloreuro de 3-cloro-N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida.

#### Ejemplo 5

A una disolución de 1,0 g del compuesto del Ejemplo 41 de Referencia en 30 ml de piridina, se añadieron 602 mg de ácido 5,6-dicloronicotínico, se añadieron 0,27 ml de oxicloruro de fósforo a -25°C, y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc = 200:1~100:1) para obtener 1,21 g de 5,6-dicloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]nicotinamida.

#### Ejemplo 6

A una disolución de 100 mg del compuesto del Ejemplo 246 en 5 ml de EtOH, se añadieron 0,2 ml de disolución de HCl 4M-EtOAc, y la mezcla se agitó durante 27 horas. A la disolución de la reacción, se añadió cloroformo, y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:1~5:1), y el producto obtenido se disolvió en 15 ml de MeOH, se le añadieron 10 ml de disolución de HCl 4M-EtOAc, y la mezcla se agitó durante un rato. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener 28 mg de hidrocloreuro de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-hidroxicotinamida.

#### Ejemplo 7

A 183 mg del compuesto del Ejemplo 233, se añadieron 5 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó durante 40 horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:1~20:1) para obtener 50 mg de trifluoroacetato de 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(1-hidroxi-2-propoxi)benzamida.

#### Ejemplo 8

Se suspendieron 0,34 g del compuesto del Ejemplo 218 en 5 ml de MeOH, se le añadió 1 ml de HCl conc. con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 50°C toda la noche. A la disolución de la reacción, se añadieron nuevamente 0,5 ml de HCl conc., y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 horas, y a 60°C toda la noche. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sólido precipitado de este modo se filtró y se secó para obtener 0,33 g de hidrocloreuro de N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-3-fluoro-4-hidroxibenzamida.

#### Ejemplo 9

Se disolvieron 187 mg del compuesto del Ejemplo 230 en 10 ml de MeOH, se añadieron 3,5 ml de HCl conc., y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, el precipitado así producido se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener 90 mg de hidrocloreuro de 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)benzamida.

#### Ejemplo 10

A una disolución de 5,23 g del compuesto del Ejemplo 101 en 100 ml de THF, se añadieron 17,0 g de hidruro de tributilestano a 0°C, y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Y se le añadió 670 mg de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, la temperatura se elevó lentamente hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se mezcló con 1,6 ml de ácido acético, y se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió hexano al residuo obtenido, y el precipitado así formado se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 4,30 g de acetato de N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(piperazin-1-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 11

Se disolvieron 0,15 g del compuesto del Ejemplo 136 en 5,0 ml de THF, se le añadió un total de 1,3 ml de butil-litio (1,55 M) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4,5 horas para confirmar la pérdida del material de partida. Se añadieron 0,5 ml de ácido acético a la disolución de la reacción para detener la reacción, y la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente. La disolución de la reacción se mezcló con agua, se alcalinizó con carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener 0,12 g de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida. El compuesto obtenido se disolvió en 2 ml de EtOAc, se le añadieron 0,25 ml de disolución de HCl 1M-EtOAc con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El sólido precipitado de este modo se filtró y se secó para obtener 98 mg de hidrocloreuro de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(tiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 12

A una disolución de 48 mg de hidruro de sodio al 40% en 1 ml de etilenglicol, se añadieron 100 mg del compuesto del Ejemplo 5 a temperatura ambiente, la temperatura se elevó hasta 50°C, y la mezcla se agitó durante 4 días. A la disolución de la reacción, se añadió cloroformo, y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 200:1~20:1), y el compuesto obtenido se disolvió en 5 ml de EtOAc, se le añadieron 0,8 ml de disolución de HCl 0,1M-EtOAc, y la mezcla se agitó durante un rato. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener 34 mg de hidrocloreuro de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(2-hidroxietoxi)nicotinamida.

#### Ejemplo 13

A una disolución de 750 mg del compuesto del Ejemplo 5 en 10 ml de THF, se añadieron 2,1 ml de isonipeotato de etilo a temperatura ambiente, la temperatura se elevó hasta 50°C, y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la disolución de la reacción, se añadió cloroformo, y la capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 200:1~100:1) para obtener 881 mg de éster etílico del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperidin-4-carboxílico.

#### Ejemplo 14

Se disolvieron 231 mg del compuesto del Ejemplo 10 y 80 µl de benzaldehído en 9 ml de 1,2-dicloroetano-9 ml de ácido acético, se le añadieron 210 mg de triacetoxiborohidruro de sodio a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de la reacción se alcalinizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaOH 1M acuoso, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, al residuo obtenido se añadieron 5 ml de ácido acético, un total de 160 µl de benzaldehído, y un total de 404 mg de triacetoxiborohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado al residuo obtenido, y la materia insoluble se recogió mediante filtración. Se le añadió cloroformo para disolverla, y la disolución se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc = 4:1), y el compuesto obtenido se disolvió en EtOAc, y después se le añadió una disolución de HCl 0,5M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 64 mg de hidrocloreuro de N-[5-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-(4-clorotiofen-2-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 15

A una disolución de 0,35 g del compuesto del Ejemplo 243 en 5 ml de EtOAc, se añadió HCl 4M-EtOAc con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado de este modo se filtró para obtener 345 mg de hidrocloreuro de 4-aminometil-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]benzamida.

#### Ejemplo 16

A una disolución de 30 mg del compuesto del Ejemplo 13 en 1 ml de MeOH, se añadieron 0,12 ml de NaOH 1M ac. a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en 5 ml de EtOAc, se le añadieron 0,2 ml de HCl 1M, y la mezcla se agitó durante un rato. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se lavó con éter dietílico para obtener 20 mg de hidrocloreuro del ácido 1-(3-cloro-5-[[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico.

#### Ejemplo 17



5 A una suspensión de 180 mg del compuesto del Ejemplo 143 en 5 ml de DMF, se añadieron 100 mg de 1,1'-carbonildiimidazol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se añadió 1 ml de amoníaco acuoso al 28%, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución de la reacción se mezcló con agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con etanol, y se suspendió en EtOH. Después, se le añadieron 0,35 ml de disolución de HCl 1M-EtOAc, la mezcla se agitó toda la noche, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 151 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-fluorofenil)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-carbamoilmetilbenzamida.

#### Ejemplo 18

10 A 138 mg del compuesto del Ejemplo 147, se añadieron 3 ml de agua y 3 ml de HCl conc., y la mezcla se agitó a 80°C durante 17 horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración y se lavó con agua. Se le añadieron NaOH 1M acuoso, MeOH, y éter dietílico, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración. El filtrado obtenido se extrajo con éter dietílico, y se añadió HCl conc. a la capa acuosa, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 101 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-(3,4-dioxo-2-hidroxibut-1-en-1-il)amino]benzamida.

#### Ejemplo 19

20 A 430 mg del compuesto del Ejemplo 198, se añadieron 15 ml de agua y 15 ml de HCl conc., y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C, se le añadió 50 ml de agua, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 101 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-2,3-dihidroxiquinoxalin-6-carboxamida.

#### Ejemplo 20

25 A una disolución de 100 mg del compuesto del Ejemplo 149 de Referencia en 5 ml de MeOH, se añadieron 24 mg de borohidruro de sodio a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadieron 2 ml de DMF, y la mezcla se agitó durante 1 hora, y se añadieron 36 mg de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó nuevamente durante 1 hora. La disolución de la reacción se vertió en HCl 1M acuoso, se alcalinizó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:1~20:1), y el compuesto obtenido se disolvió en EtOAc, y después se le añadió disolución de HCl 0,5M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 73 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-hidroximetilbenzamida.

#### Ejemplo 21

35 A una suspensión de 279 mg del compuesto del Ejemplo 141 en 10 ml de tolueno, se añadieron 1,81 g de azida de tributilestaño, y la mezcla se calentó a reflujo durante 14 horas. Y se le añadieron éter dietílico, NaOH 1M acuoso, EtOAc, y HCl conc. El precipitado así producido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida, y después se disolvió en NaOH 1M acuoso y MeOH, y se lavó con éter dietílico. A la capa acuosa, se añadió HCl conc. a 0°C, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 138 mg de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)benzamida.

#### Ejemplo 22

40 Se disolvieron 0,15 g del compuesto del Ejemplo 149 en 10 ml de THF, se le añadieron secuencialmente 0,1 ml de trietilamina y una disolución de 40 mg de cloroformiato de metilo en 2 ml de THF con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La disolución de la reacción se concentró, se mezcló con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se recrystalizó en EtOAc para obtener 0,12 g de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-(metoxicarbonilaminometil)benzamida.

45 El compuesto obtenido se suspendió en 5 ml de EtOAc, se le añadieron 0,6 ml de disolución de HCl 0,4M-EtOAc con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó toda la noche. El sólido precipitado de este modo se filtró y se secó para obtener 115 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-(metoxicarbonilaminometil)benzamida.

#### Ejemplo 23

50 Se suspendieron 0,15 g del compuesto del Ejemplo 149 en 5 ml de THF, se le añadieron secuencialmente 0,2 ml de trietilamina y una disolución de 35 mg de cloruro de metanosulfonilo en 2 ml de THF con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de la reacción se concentró, se mezcló con agua, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se recrystalizó en disolvente mixto de EtOAc-hexano para obtener 0,12 g de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-

(metanosulfonilaminometil)benzamida. El compuesto obtenido se suspendió en 5 ml de EtOAc, se añadieron 0,2 ml de disolución de HCl 1M-EtOAc con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó toda la noche. El sólido precipitado de este modo se filtró y se secó para obtener 111 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-(metanosulfonilaminometil)benzamida.

#### 5 Ejemplo 24

A una disolución de 57 mg del compuesto del Ejemplo 168 en 2 ml de piridina, se añadieron 18 µl de cloroacetato de metilo, y la mezcla se agitó desde 0°C hasta la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: cloroformo-MeOH = 100:1). Y se le añadió éter diisopropílico, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 19 mg de N-(4-[[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]carbamoil]fenil)oxamato de metilo.

#### Ejemplo 25

A una suspensión de 71 mg del compuesto del Ejemplo 168 en 5 ml de DMF, se añadieron 71 mg de ácido 3-metoxipropiónico, 120 mg de HOBt, y 180 mg de WSC HCl, y la mezcla se agitó desde la temperatura ambiente hasta 50°C durante 29 días consecutivos. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después, el residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:1~50:1). Y el compuesto obtenido se disolvió en MeOH y HCl 1M acuoso, y se purificó mediante cromatografía en columna ODS (HCl 0,001M ac.-MeOH = 2:1~1:1), y después se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con cloroformo. Después de que la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó, se le añadió éter diisopropílico, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 20 mg de N-[5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-4-[(3-metoxipropanoil)amino]benzamida.

#### 25 Ejemplo 26

A una disolución de 1,00 g del compuesto del Ejemplo 83 en 15 ml de ácido acético, se añadió un total de 886 mg de hidróxido de paladio sobre carbón (20% en peso), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días consecutivos. Tras la filtración de la disolución de la reacción con celita, el ácido acético se evaporó, y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado al residuo obtenido. El precipitado así producido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 505 mg de N-[4-(4-fluorofenil)-5-(piperazin-1-il)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 27

A una suspensión de 202 mg del compuesto del Ejemplo 26 y 207 mg de carbonato de potasio en 15 ml de DMF, se añadieron 46 µl de bromuro de alilo a 0°C, la temperatura se elevó lentamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, la disolución de la reacción se mezcló con agua, se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Después, el residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 300:0~100:1), y el compuesto obtenido se disolvió en EtOAc, se le añadió una disolución de HCl 0,5 M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 165 mg de hidrocloreto de N-[5-(4-alilpiperazin-1-il)-4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 28

A una disolución de 178 mg del compuesto del Ejemplo 56 en 4 ml de cloroformo, se añadieron 90 mg de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Y se le añadieron MeOH, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y cloroformo, y la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y después la disolución de la reacción se extrajo con cloroformo. Tras secar sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 300:1~100:1), y el compuesto obtenido se suspendió en EtOAc, y se le añadió disolución de HCl 0,5M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 39 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(1-oxidotiomorfolino)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### 50 Ejemplo 29

A una disolución de 185 mg del compuesto del Ejemplo 75 en 4 ml de ácido acético, se añadieron 100 µl de peróxido de hidrógeno (30%), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Y se le añadieron NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, NaOH 1M acuoso y HCl 1M acuoso, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración. Se le añadieron cloroformo y MeOH para disolverlo, y la disolución se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo. Tras secar sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 300:1~100:1), y el compuesto

obtenido se suspendió en EtOAc, se le añadió una disolución de HCl 0,5M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 47 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-[4-(1-oxidotiomorfolino)piperidino]tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 30

5 A una disolución de 268 mg del compuesto del Ejemplo 41 de Referencia en 8 ml de piridina, se añadieron 241 mg del compuesto del Ejemplo 127 de Referencia, se añadieron 72 µl de oxiclورو de fósforo a -25°C, la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y carbonato de potasio, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 200:1~100:1), y el compuesto obtenido se disolvió en EtOAc, se le añadió una disolución de HCl 0,1M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 137 mg de hidrocloreto de 3-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2,3-dihidroxiopropoxi)benzamida.

#### Ejemplo 31

15 A una disolución de 132 mg del compuesto del Ejemplo 244 en 5 ml de MeOH, se añadieron 61 mg de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 200:1~50:1), y el compuesto obtenido se disolvió en EtOAc, se le añadió una disolución de HCl 0,1 M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 77 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-4-(2-hidroxietoxi)-3-metilbenzamida.

#### Ejemplo 32

25 A una disolución de 255 mg del compuesto del Ejemplo 56 en 10 ml de cloroformo, se añadieron 303 mg de mCPBA, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Y se le añadieron MeOH, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y cloroformo, la materia insoluble se eliminó mediante filtración, y después la disolución de la reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 300:1), y el compuesto obtenido se suspendió en EtOAc, se le añadió una disolución de HCl 0,5M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 130 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(1,1-dioxidotiomorfolino)tiazol-2-il]-2-metoxiisonicotinamida.

#### Ejemplo 33

35 A una disolución de 0,35 g del compuesto del Ejemplo 210 en 15 ml de DMF, se añadieron a temperatura ambiente 0,2 ml de trietilamina, 32 mg de difenilfosfinoferroceno, y 13 mg de acetato de paladio, y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono a 70°C durante 1 día. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:0~98:2), y el compuesto obtenido se disolvió en 5 ml de MeOH, se le añadieron 0,1 ml de disolución de HCl 4M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 102 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-2-metoxicarbonilquinolin-6-carboxamida.

#### Ejemplo 34

45 A una disolución de 0,27 g del compuesto del Ejemplo 213 en 10 ml de ácido trifluoroacético, se añadieron 0,36 g de pentametilbenzeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Después de que el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con agua, se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:0~97:3), y el compuesto obtenido se disolvió en 5 ml de EtOAc, se le añadieron 0,47 ml de una disolución de HCl 1M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 148 mg de hidrocloreto de N-[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexil-piperazin-1-il)tiazol-2-il]-7-hidroxiquinolin-3-carboxamida.

#### Ejemplo 35

55 A una disolución de 0,30 g del compuesto del Ejemplo 217 en 5 ml de MeOH, se añadieron 2,0 ml de HCl conc. a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 70°C durante 3 días. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 122 mg de hidrocloreto de 4-amino-3-cloro-N-[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]benzamida.

**Ejemplo 36**

A 350 mg del compuesto del Ejemplo 5, se añadieron 5 ml de DMF, 0,5 ml de éster etílico del ácido piperidin-4-ilacético, y 1,0 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8,5 horas. El disolvente se evaporó, y el residuo se mezcló con 40 ml de agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio para evaporar el disolvente. Se le añadieron 10 ml de EtOH para disolverlo, se añadieron a temperatura ambiente 0,5 ml de NaOH 1M acuoso, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y después se le añadieron 0,5 ml de NaOH 1M acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la disolución de la reacción, se añadieron a temperatura ambiente 3 ml de HCl 1M acuoso, la mezcla se agitó durante un rato, y el sólido así precipitado se filtró y se secó para obtener 58 mg de hidrocloreto del ácido [1-(3-cloro-5-[[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexil-piperidin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil]-4-piperidil]acético.

**Ejemplo 37**

A 272 mg del compuesto del Ejemplo 356, se añadieron 10 ml de THF, 10 ml de 1,4-dioxano, 50,5 mg de cianato de potasio, y 0,5 ml de HCl 1M, y la mezcla se agitó a 40°C durante 5 horas, y a 80°C durante 13 horas. Después, se le añadieron a temperatura ambiente 2 ml de HCl 1M, y la mezcla se agitó a 80°C durante 10 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se mezcló con 40 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio para evaporar el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 5:1~1:1), y el compuesto obtenido se disolvió en 60 ml de MeOH, 80 ml de cloroformo, y 10 ml de 1,4-dioxano. Y se le añadió 4 ml de HCl 4M, y la mezcla se agitó durante un rato, y después el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con éter dietílico para obtener 102 mg de hidrocloreto de 4-(3-cloro-5-[[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)piperazin-1-carboxamida.

**Ejemplo 38**

A una disolución de 1,20 g del compuesto del Ejemplo 331 en 40 ml de THF, se añadieron 1,29 ml de trietilamina, se añadieron 0,57 ml de anhídrido del ácido trifluoroacético con enfriamiento con hielo, la temperatura se elevó hasta la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo-MeOH (7:3). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-EtOAc = 6:1~1:1, hexano-THF = 1:1~0:1) y el compuesto obtenido se lavó con cloroformo para obtener 882 mg de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(4-cianopiperidin-1-il)nicotinamida.

Se suspendieron en THF-MeOH 120 mg del compuesto obtenido, se le añadió disolución de HCl 0,1M-EtOAc, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, se añadió EtOH-éter dietílico al residuo, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 106 mg de hidrocloreto de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(4-cianopiperidin-1-il)nicotinamida.

**Ejemplo 39**

A una disolución de 300 mg del compuesto del Ejemplo 16 en 6 ml de THF, se añadieron 56 µl de N-metilmorfolina, se añadieron 60 µl de cloroformiato de isobutilo a -15°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A una disolución de 219 mg de metanosulfonamida en 4 ml de THF, se añadieron 74 mg de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para preparar una suspensión. La suspensión preparada se añadió a la disolución de la reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50°C durante 20 horas. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el sólido precipitado de este modo se recogió mediante filtración, se lavó con THF, se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:0~5:1), y el compuesto obtenido se suspendió en EtOH. Después, se le añadió una disolución de HCl 0,4 M-EtOAc, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 119 mg de hidrocloreto de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[4-(N-metanosulfonilcarbamoil)piperidin-1-il]nicotinamida.

**Ejemplo 40**

A una disolución de 300 mg del compuesto del Ejemplo 16 en 6 ml de THF, se añadieron 56 µl de N-metilmorfolina, se añadieron 60 µl de cloroformiato de isobutilo a -15°C, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Y, a una disolución de 96 mg de metanosulfonamida en 4 ml de THF, se añadieron 348 µl de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas, y a 50°C durante 2 días. La disolución de la reacción se mezcló con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido mediante la evaporación del disolvente a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-THF = 2:1~0:1), y después mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 100:0~100:3), y el compuesto obtenido se disolvió en cloroformo-EtOH. Se le añadió una disolución de HCl 0,1M-EtOAc, el disolvente se evaporó a presión reducida, se le añadió EtOH-éter dietílico, y el precipitado así producido se recogió mediante filtración para obtener 30 mg de hidrocloreto

de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-(4-(3-[2-(metanosulfonilimino)azepin-1-il]propilaminocarbonil)piperidin-1-il)nicotinamida.

#### Ejemplo 41

5 A 1,8 ml de una disolución del compuesto del Ejemplo 16 en THF (0,0856 mM), se añadieron 70 mg de hidrocloreto del éster etílico de sarcosina, 342 mg de PS-DCC (1,35 mmoles/g), 0,2 ml de una disolución de HOBT en THF (0,77 mM), y 60 µl de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la disolución de la  
10 reacción, se añadieron 2 ml de THF, 370 mg de PS-isocianato (1,25 mmoles/g), y 205 mg de PS-trisamina (3,75 mmoles/g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de la reacción se filtró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 99:1-97:3), y el  
15 compuesto obtenido se disolvió en 2 ml de EtOAc. Y se le añadió 1 ml de HCl 4M-AcOEt a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El sólido así precipitado se recogió mediante filtración y se disolvió en 2 ml de EtOH, se le añadió 0,2 ml de NaOH 1M acuoso, y la mezcla se agitó a 50°C durante 160 minutos, y después se le añadieron 0,6 ml de HCl 1M acuoso a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó toda la noche. El sólido así precipitado se recogió mediante filtración para obtener 49 mg de hidrocloreto del ácido [[1-(3-cloro-5-[[4-(4-cloro-2-tienil)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]-2-piridil)-4-piperazil]carbonil](metil)amino]acético.

#### Ejemplo 42

20 A una disolución del compuesto del Ejemplo 16 en 1,8 ml de THF (0,0856 mM), se añadieron 39 mg de morfolina, 342 mg de PS-DCC (1,35 mmoles/g), y 0,2 ml de una disolución de HOBT en THF (0,77 mM), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A la disolución de la reacción, se añadieron 2 ml de THF, 370 mg de PS-isocianato (1,25 mmoles/g), y 205 mg de PS-trisamina (3,75 mmoles/g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de la reacción se filtró, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-MeOH = 99:1-97:3), y el compuesto obtenido se disolvió en 2 ml de EtOAc. Y se le añadió a temperatura ambiente 1 ml de HCl 4M-EtOAc, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El sólido así precipitado se recogió mediante filtración para obtener 84 mg de hidrocloreto de 5-cloro-N-[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-6-[4-(morfolinocarbonil)piperidino]nicotinamida.

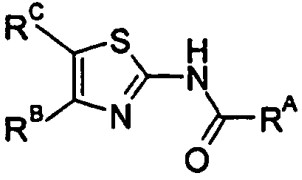
Las estructuras y propiedades físicas de los compuestos de los Ejemplos se muestran en las Tablas 11-21. Los símbolos en las Tablas tienen el siguiente significado.

30 Ej: número de Ejemplo (en caso de que sólo se describe número de Ejemplo en la columna de Ej., el compuesto es hidrocloreto, y en el caso en el que se describa una línea inclinada (/) y un símbolo después del número de Ejemplo, /AcOH: indica acetato; /TFA indica trifluoroacetato; y /libre indica un cuerpo libre).

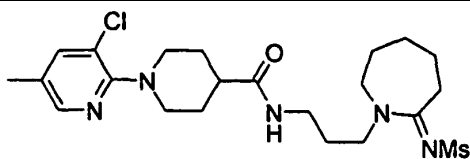
Syn: Método de síntesis (el número indica el número de Ejemplo usado para la síntesis)

35 R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, R<sup>G</sup>, R<sup>H</sup>, R<sup>I</sup>: grupos sustituyentes en la Fórmula general (nPen: pentilo normal, cPen: ciclopentilo, vinilo: vinilo, naph: naftilo, Ms: metanosulfonilo, oxo: oxo, Py: piridilo, pra: pirazol-3-ilo, ttrz: tetrazol-5-ilo, bimid: benzoimidazol-1-ilo, óxido: óxido, di y tri: respectivamente di y tri (indicando que sustituyen 2 ó 3 grupos sustituyentes)

(Tabla 11)

		
Ej.	R <sup>A</sup> ; R <sup>B</sup> ; R <sup>C</sup>	Datos
2	R <sup>A</sup> :2-MeO-4-py; R <sup>B</sup> :5-Cl-2-The; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	518.
3	R <sup>A</sup> :2-MeO-4-py; R <sup>B</sup> :5-Cl-2-The; R <sup>C</sup> :4-nPr-pipe	477.
5/libre	R <sup>A</sup> :5,6-diCl-3-py; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	556.
6	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-HO-3-py; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	538.
7/TFA	R <sup>A</sup> :3-Cl-4-HOCH <sub>2</sub> CH(Me)O-Ph; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	595.
8	R <sup>A</sup> :3-F-4-HO-Ph; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	521.

ES 2 416 304 T3

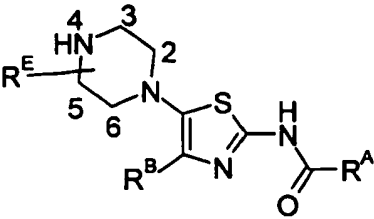
9	R <sup>A</sup> :3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	581.
10/AcOH	R <sup>A</sup> :2-MeO-4-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :pipa	436.
11	R <sup>A</sup> :2-MeO-4-py ; R <sup>B</sup> :2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	484.
12	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	582.
13/libre	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-(EtO <sub>2</sub> C)-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	677.
14	R <sup>A</sup> :2-MeO-4-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-Bn-pipa	526.
15	R <sup>A</sup> :4-H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> -Ph ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	516.
16	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-(HO <sub>2</sub> C)-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	649.
29	R <sup>A</sup> :2-MeO-4-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-(1-oxido-tmor)-pipe	552.
30	R <sup>A</sup> :3-Cl-4-(HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> O)-Ph ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	611.
31	R <sup>A</sup> :3-Me-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	561.
35	R <sup>A</sup> :3-Cl-4-H <sub>2</sub> N-Ph ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	536.
36	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	663.
37	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-(H <sub>2</sub> NOC)-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	649.
38	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-ciano-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	630.
39	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-(MsHN-OC)-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	726.
40	R <sup>A</sup> :  ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	878.
41	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> -(Me)NOC)-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	720.
42	R <sup>A</sup> :5-Cl-6-(4-(mor-OC)-pipe)-3-py ; R <sup>B</sup> :4-Cl-2-The ; R <sup>C</sup> :4-cHex-pipa	718.

(Tabla 14)

Ej.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	R <sup>D</sup>	MS	Syn
64	3-F-4-HO-Ph	4-Cl-2-The	4-nPr	480.	8
65/libre	3-F-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	4-Cl-2-The	4-nPr	524.	5
66	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-nPr	477.	5
68	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	2-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )	492.	5
69	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	3-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )	492.	5
70	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(Me)(nPr)N	506.	5

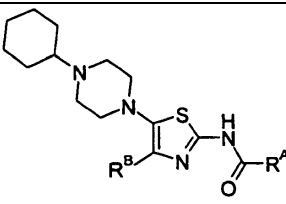
71	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(Me)(cHex)N	546.	5
72	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(Me)((F3C)-(CH2)N	546.	5
73	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(Me)((F3C)-(CH2)2)N	560.	5
74	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-mor	520.	5
75	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-tmor	536.	5
76	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-pipe	518.	5
77/libre	5,6-diCl-3-py	4-Cl-2-The	4-pipe	556,558.	5
78/libre	5,6-diCl-3-py	4-Cl-2-The	4-(3-F-pyrr)	560.	5

(Tabla 15)

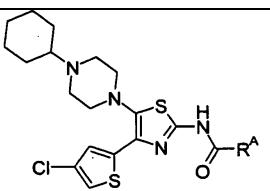
					
Ej.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	R <sup>E</sup>	MS	Syn
87	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	3-oxo	450.	5
88	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-nPr	478.	5
89	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-nBu	492.	14
90	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	(3R*,5S*)-3,5-diMe-4-nPr	506.	5
91/libre	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )	494.	16
92	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((EtO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )	522.	14
93	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((Me <sub>2</sub> NOC)-CH <sub>2</sub> )	521.	25
94	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((pipe-OC)-CH <sub>2</sub> )	561.	25
95	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((2-py)-CH <sub>2</sub> )	527.	14
96	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((2-The)-CH <sub>2</sub> )	532.	14
97	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-((2-oxo-pyrr)-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )	547.	27
98	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-cPen	504.	14
99	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(4-Et-cHex)	546.	14
100	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-cHept	532.	5
101	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(alil-O <sub>2</sub> C)	519.	5
102	2-MeO-4-py	4-Cl-2-The	4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)	520.	14
103	3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	4-Cl-2-The	4-nPr	541.	9
104/libre	5,6-diCl-3-py	4-Cl-2-The	4-nPr	516.	5
105	5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN-3-py	4-Cl-2-The	4-nPr	541.	13

ES 2 416 304 T3

(Tabla 16)

				
Ej.	R <sup>A</sup>	R <sup>B</sup>	MS	Syn
117	2-MeO-4-py	3-F-2-The	502.	5
118	2-MeO-4-py	4-F-2-The	502.	5
119	2-MeO-4-py	5-F-2-The	502.	5
120	2-MeO-4-py	3-Cl-2-The	518.	5
121	3-F-4-HO-Ph	5-Cl-2-The	521.	8
122/libre	3-F-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	5-Cl-2-The		5
123	3-F-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	5-Cl-2-The	579.	3
124	3,5-diF-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	5-Cl-2-The	597.	3
125	3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	5-Cl-2-The	581.	9
126	3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	5-Cl-2-The	595.	3
127/libre	3-Cl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	5-Cl-2-The	695.	5
128	2-Cl-6-Me-4-py	5-Cl-2-The	536.	3
129	2-Cl-6-MeO-4-py	5-Cl-2-The	552.	3
130	5-MeO-3-py	5-Cl-2-The	518.	3
131	2-MeO-6-Me-4-py	5-Cl-2-The	532.	3
134	2-MeO-4-py	5-Cl-3-The	518.	5
135	2-MeO-4-py	4-Br-2-The	562,564.	5
136	2-MeO-4-py	5-Br-2-The	562,564.	2
137	2-MeO-4-py	4-F-5-Cl-2-The	536.	5
138	2-MeO-4-py	4,5-diCl-2-The	552.	5
139	2-MeO-4-py	4-Me-2-The	498.	5
140	2-MeO-4-py	5-Me-2-The	498.	2

(Tabla 18)

			
Ej.	R <sup>A</sup>	MS	Syn

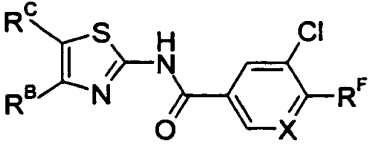


## ES 2 416 304 T3

216	imidazo[1,2-a]piridin-7-il	527.	5
217	3-Cl-4-((1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-Ph)	662.	5
218/libre	3-F-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	565.	5
219	3,5-diF-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	583.	7
220	3,5-diF-4-tBuO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	639.	5
221	3,4,5-triF-Ph	541.	5
222	3-Cl-5-F-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	599.	9
223/libre	3-Cl-5-F-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	713.	5
224	3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HNCH <sub>2</sub> -Ph	608.	15
225/libre	3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Boc)CH <sub>2</sub> -Ph	708.	5
226	3-Cl-4-HO-Ph	537.	8
227/libre	3-Cl-4-MeOCH <sub>2</sub> O-Ph	581.	5
228	3-Cl-4-((tetrahydro-2-fur)-CH <sub>2</sub> O)-Ph	621.	5
229	3-Cl-4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	595.	5
230/libre	3-Cl-4-T-BSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	695.	5
231	3-Cl-4-H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	580.	15
232/libre	3-Cl-4-BocHN(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	680.	5
233	3-Cl-4-tBuOCH <sub>2</sub> CH(Me)O-Ph	651.	5
234	3-Cl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph	595.	9
235/libre	3-Cl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-Ph	709.	5
236	3-Cl-4-(tetrahydro-3-fur-O)-Ph	607.	5
237	3,5-diCl-4-HO-Ph	571	5
238	3,5-diCl-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	615.	9
239/libre	3,5-diCl-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	729.	5
240	3-Br-4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	625,627.	9
241/libre	3-Br-4-TBSO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	739,741.	5
242	4-((Me <sub>2</sub> N)-CH <sub>2</sub> )-Ph	544.	14
243/libre	4-BocHNCH <sub>2</sub> -Ph	616.	5
244	3-Me-4-AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-Ph	603.	5
245	2-MeO-4-py	518.	5
246	5-Cl-6-MeO-3-py	552.	5
247	2-EtO-4-py	532.	5
248	5-Cl-6-(HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )(Me)N-3-py	595.	13
249	5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN-3-py	581.	13
250	5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-3-py	596.	12

251	2-AcO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4-py	590.	5
252	2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-4-py	548.	31
253	5-Cl-6-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HN-3-py	595.	13
254	5-Cl-6-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HN-3-py	609.	13
255	5-Cl-6-(1-Me-pirrolidin-2-il-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O)-3-py	649.	12
256	5-Cl-6-(HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-3-py	625.	13
257	5-Cl-6-HOCH(Me)CH <sub>2</sub> HN-3-py	595.	13
258	5-Cl-6-((4-(4-F-Bn)-morfolin-2-il)CH <sub>2</sub> HN)-3-py	744.	13
259	5-Cl-6-((MeO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> HN)-3-py	609.	13
260	5-Cl-6-H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> HN-3-py	594.	13
261	5-Cl-6-(4-HO-cHex)HN-3-py	635.	13
262	5-Cl-6-H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> HN-3-py	610.	13
263	5-Cl-6-(2-HO-cHex)HN-3-py	635.	13
264	5-Cl-6-HOCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> HN-3-py	611.	13
265	5-Cl-6-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> HN)-3-py	595.	16
266	5-Cl-6-(3-Me-oxetan-3-il-CH <sub>2</sub> O)-3-py	622.	12
267	5-Cl-6-(tetrahydro-3-Fur-CH <sub>2</sub> O)-3-py	622.	12
268	5-Cl-6-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> HN-3-py	595.	13

(Tabla 19)

						
Ej.	X	R <sup>F</sup>	R <sup>B</sup>	R <sup>C</sup>	MS	Syn
269	CH	4-ciano-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	589.	5
270	CH	4-HO <sub>2</sub> C-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	608.	16
271	CH	4-EtO <sub>2</sub> C-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	636.	5
272	CH	4-H <sub>2</sub> NOC-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	607.	7
273/libre	CH	4-(PhC(Me) <sub>2</sub> -(HNOC))-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	725.	25
274	CH	4-HO-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	580.	9
275/libre	CH	4-TBSO-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	694.	5
282	N	4-HO <sub>2</sub> C-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	609.	16
283/libre	N	4-EtO <sub>2</sub> C-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	637.	13
284	N	4-H <sub>2</sub> NOC-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	608.	13
285	N	4-HO-pipe	4-Cl-2-The	4-nPr-pipa	581.	13

ES 2 416 304 T3

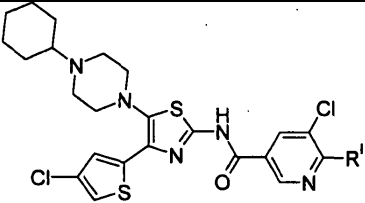
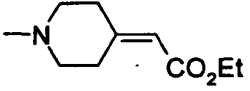
286	N	4-HO <sub>2</sub> C-pipe	4-Cl-2-The	4-(3-F-pyrr)-pipe	653.	16
287/libre	N	4-EtO <sub>2</sub> C-pipe	4-Cl-2-The	4-(3-F-pyrr)-pipe	681.	13
288	N	4-H <sub>2</sub> NOC-pipe	4-Cl-2-The	4-pipe-pipe	648.	13

(Tabla 20)

Ej.	R <sup>G</sup>	R <sup>H</sup>	Y	MS	Syn
289	Cl	H	CH-ciano	629.	5
290	Cl	H	CH-CO <sub>2</sub> H	648.	16
291	Cl	H	CH-CO <sub>2</sub> Et	676.	5
292	Cl	H	CH-CONH <sub>2</sub>	647.	17
293	Cl	H	CH-OH	620.	9
294/libre	Cl	H	CH-OTBS	734.	5
295	Br	H	CH-CO <sub>2</sub> H	694.	16
296/libre	Br	H	CH-CO <sub>2</sub> ET	722.	5
297	Br	H	CH-CONH <sub>2</sub>	693.	25
298	F	F	CH-ciano	631.	5
299	F	F	CH-CO <sub>2</sub> H	650.	16
300/libre	F	F	CH-CO <sub>2</sub> Et	678.	5
301	F	F	CH-CONH <sub>2</sub>	649.	25
302	F	Cl	CH-ciano	647.	5
303	F	Cl	CH-CO <sub>2</sub> H	666.	16
304	F	Cl	CH-CO <sub>2</sub> Et	694.	5
305	F	Cl	CH-CONH <sub>2</sub>	664.	7
306/libre	F	Cl	CH-CONH-C(Me) <sub>2</sub> Ph	783.	25
307/libre	F	Cl	NH	623.	15
308	F	Cl	N-(2-HO-Bn)	729.	14
309	F	Cl	N-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	681.	16
310/libre	F	Cl	N-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et	709.	14
311	F	Cl	N-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	680.	25
312/libre	F	Cl	N-Boc	723.	5
313	F	Cl	N-CO-CH <sub>2</sub> OMe	695.	24

314	F	Cl	N-CO-CO <sub>2</sub> H	695.	16
315/libre	F	Cl	N-CO-CO <sub>2</sub> Et	723.	24
316	F	Cl	N-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	702.	15
317/libre	F	Cl	N-SO <sub>2</sub> NHBoc	802.	23

(Tabla 21)

					
Ej.	R <sup>1</sup>	MS	Syn		
318	3-HO-azet	593.	13		
319	3-F-pyrr	609.	13		
320	(S)-2-HOCH <sub>2</sub> -pyrr	621.	13		
321	(R)-2-HOCH <sub>2</sub> -pyrr	621.	13		
322	3-HO-pyrr	607.	13		
323	(R)-3-HO-pyrr	607.	13		
324	3-Me <sub>2</sub> N-pyrr	634.	13		
325	4-ttrz-pipe	673.	21		
326	4-F-pipe	623.	13		
327	3-HOCH <sub>2</sub> -pipe	635.	13		
328	4-HOCH <sub>2</sub> -pipe	635.	13		
329	2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipe	649.	13		
330		689.	13		
331	4-H <sub>2</sub> NOC-pipe	648.	13		
332	4-(MeHNOC)-pipe	662.	25		
333	4-(nPrHNOC)-pipe	690.	42		
334	4-(nPenHNOC)-pipe	718.	42		
335	4-(cHexHNOC)-pipe	730.	42		
336	4-(BnHNOC)-pipe	738.	42		
337	4-((cHex-CH <sub>2</sub> )-(HNOC))-pipe	744.	42		
338	4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(HNOC))-pipe	706.	42		
339	4-(EtO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -(HNOC))-pipe	720.	42		

## ES 2 416 304 T3

340	4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(HNOC))-pipe	720.	42
341	4-(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -(HNOC))-pipe	733.	42
342	4-(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -(HNOC))-pipe	747.	42
343	4-(Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -(HNOC))-pipe	775.	42
344	4-Me <sub>2</sub> NOC-pipe	676.	25
345	4-((Me)(nPr)N-OC)-pipe	704.	42
346	4-(MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -((Me)NOC))-pipe	720.	42
347	4-(pipe-OC)-pipe	716.	42
348	4-(tmor-OC)-pipe	734.	42
349	3-HO-pipe	621.	13
350	4-HO-pipe	621.	13
351	4-H <sub>2</sub> N-pipe	620.	15
352	4-BnHN-pipe	710.	13
353	4-AcHN-pipe	662.	24
354/libre	4-BocHN-pipe	720.	13
355	4-MsHN-pipe	698.	23
356	pipa	606.	13
357	3-HOCH <sub>2</sub> -4-Me-pipa	650.	13
358	4-((HO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-pipa	664	16
359/libre	4-((EtO <sub>2</sub> C)-CH <sub>2</sub> )-pipa	692	13
360	4-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipa	650.	13
361	4-MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -pipa	664.	13
362	3-oxo-pipa	620.	13
363	3,5-dioxo-pipa	634.	13
364	4-Ac-pipa	648.	13
365/libre	4-EtO <sub>2</sub> C-pipa	678.	13
366	4-((4-Me-pipa)-OC)-pipe	731.	25
367	4-Ms-pipa	684.	23
368	mor	607.	13
369	tmor	623.	13
370	1,4-diazepan-1-ilo	620.	13
371	4-Ac-1,4-diazepan-1-ilo	662.	13
372	5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo	634.	13
373	5-HO <sub>2</sub> C-isoindolin-2-ilo	683.	16
374	5-MeO <sub>2</sub> C-isoindolin-2-ilo	697.	13

## ES 2 416 304 T3

Los datos de RMN de algunos de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la siguiente Tabla 22.

(Tabla 22)

Ej.	RMN
8	1,05-1,20 (1H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,38-1,55 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 3,20-3,40 (7H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J=8,3, 8,8Hz), 7,49 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,83 (1H, dd, J=1,4, 8,3Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,4, 12,6Hz), 10,95 (1H, brs), 12,50 (1H, brs).
9	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,43-1,56 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,17-2,27 (2H, m), 3,20-3,44 (7H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 3,78 (2H, t, J=4,9Hz), 4,21 (2H, t, J=4,9Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,08 (1H, dd, J=2,0, 8,8Hz), 8,24 (1H, d, J=2,0Hz), 10,89 (1H, brs), 12,61 (1H, brs).
16	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,40-1,55 (2H, m), 1,58-1,70 (3H, m), 1,78-2,00 (4H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,50-2,58 (1H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,23-3,40 (7H, m), 3,54-3,66 (2H, m), 3,93-4,02 (2H, m), 7,48 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,83 (1H, d, J=1,9Hz), 10,98 (1H, brs), 12,28 (1H, brs), 12,68 (1H, s).
36	1,08-1,20 (1H, m), 1,21-1,38 (4H, m), 1,38-1,55 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,74-2,00 (4H, m), 2,16-2,22 (5H, m), 2,87 (2H, t, J=12,2Hz), 3,20-3,34 (9H, m), 4,04 (2H, d, J=13,2Hz), 7,50 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,39 (1H, d, J=2,0Hz), 8,83 (1H, d, J=2,0Hz), 10,34 (1H, brs), 12,09 (1H, brs), 12,66 (1H, brs).
42	1,14-1,20 (1H, m), 1,21-1,32 (2H, m), 1,38-1,53 (2H, m), 1,60-1,77 (5H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 2,88-3,08 (3H, m), 3,30-3,37 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,52-3,64 (4H, m), 3,76-3,88 (9H, m), 4,05-4,12 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,83 (1H, d, J=1,9Hz), 10,77 (1H, brs), 12,67 (1H, brs).
66	0,90 (3H, t, J=6,8Hz), 1,22-1,49 (7H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 3,92 (3H, s), 7,42 (1H, d, J=2,0Hz), 7,43 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=2,0Hz), 7,54 (1H, d, J=5,4Hz), 8,36 (1H, d, J=5,4Hz), 12,80 (1H, brs).
103	0,95 (3H, t, J=7,3Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 3,11-3,36 (8H, m), 3,60 (2H, d, J=10,3Hz), 3,78 (2H, t, J=5,2Hz), 4,21 (2H, t, J=4,9Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,50 (1H, d, J=1,9Hz), 7,58 (1H, d, J=2,0Hz), 8,08 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,8Hz), 8,24 (1H, d, J=2,0Hz), 10,73 (1H, brs), 12,62 (1H, s).
105	0,90 (3H, t, J=7,3Hz), 1,72-1,82 (2H, m), 3,11-3,33 (8H, m), 3,55-3,61 (6H, m), 7,22 (1H, brs), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,28 (1H, d, J=1,9Hz), 8,74 (1H, d, J=2,0Hz), 10,88 (1H, brs), 12,48 (1H, s).
125	1,07-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 3,20-3,29 (7H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 3,78 (2H, t, J=4,9Hz), 4,21 (2H, t, J=4,9Hz), 7,12 (1H, d, J=3,9Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,47 (1H, d, J=3,9Hz), 8,08 (1H, dd, J=8,8, 2,0Hz), 8,23 (1H, d, J=2,0Hz), 10,93 (1H, brs), 12,63 (1H, brs).
222	1,07-1,20 (1H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,41-1,54 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 3,25-3,37 (7H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,73 (2H, t, J=4,9Hz), 4,24 (2H, t, J=4,9Hz), 7,50 (1H, d, J=1,0Hz), 7,58 (1H, d, J=1,0Hz), 8,01 (1H, dd, J=2,0, 11,7Hz), 8,11 (1H, brs), 10,77 (1H, brs), 12,77 (1H, brs).
226	1,06-1,20 (1H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,42-1,56 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 3,20-3,45 (7H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 7,17 (1H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,56 (1H, d, J=1,4Hz), 7,94 (1H, d, J=2,4, 8,8Hz), 8,19 (1H, d, J=2,4Hz), 11,26 (1H, brs), 12,51 (1H, brs).
229	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,44-1,56 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 3,17-3,47 (7H, m), 3,35 (3H, s), 3,56-3,63 (2H, m), 3,73 (2H, t, J=3,9Hz), 4,31 (2H, t, J=3,9Hz), 7,33 (1H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=0,9Hz), 7,56 (1H, d, J=0,9Hz), 8,08 (1H, dd, J=1,9, 8,8Hz), 8,24 (1H, d, J=1,9Hz), 11,31 (1H, brs), 12,61 (1H, brs).
234	1,08-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,41-1,55 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 1,92 (2H, t, J=6,3Hz), 2,19-2,22 (2H, m), 3,21-3,37 (7H, m), 3,55-3,63 (4H, m), 4,25 (2H, t, J=6,3Hz), 7,32 (1H, d, J=8,8Hz), 7,50 (1H, s), 7,57 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J=2,0, 8,8Hz), 8,24 (1H, d, J=2,0Hz), 10,83 (1H, brs), 12,62 (1H, brs).
238	1,07-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,44-1,56 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 3,20-3,42 (7H, m), 3,56-3,63 (2H, m), 3,78 (2H, t, J=4,9Hz), 4,13 (2H, t, J=4,9Hz), 7,49 (1H, s),

ES 2 416 304 T3

Ej.	RMN
	7,57 (1H, s), 8,21 (2H, s), 11,18 (1H, brs), 12,79 (1H, brs).
240	1,07-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,42-1,56 (2H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 3,17-3,43 (7H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 3,78 (2H, t, J=4,9Hz), 4,20 (2H, t, J=4,9Hz), 7,29 (1H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,56 (1H, d, J=1,5Hz), 8,12 (1H, dd, J=2,4, 8,8Hz), 8,39 (1H, d, J=2,4Hz), 11,19 (1H, brs), 12,61 (1H, brs).
245	1,08-1,20 (1H, m), 1,21-1,34 (2H, m), 1,40-1,53 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 3,22-3,45 (7H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 3,95 (3H, s), 7,44 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,54 (1H, d, J=4,9Hz), 7,56 (1H, s), 8,37 (1H, d, J=4,9Hz), 10,61 (1H, brs), 12,95 (1H, brs).
250	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,41-1,54 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,82-1,95 (2H, m), 1,92 (2H, t, J=6,4Hz), 2,15-2,24 (2H, m), 3,22-3,36 (7H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 3,58 (2H, t, J=6,4Hz), 4,51 (2H, t, J=6,4Hz), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,53 (1H, d, J=2,0Hz), 8,82 (1H, d, J=2,0Hz), 10,83 (1H, brs), 12,78 (1H, s).
253	1,05-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,42-1,54 (2H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 3,20-3,40 (7H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 3,49 (2H, t, J=6,3Hz), 7,39 (1H, brs), 7,48 (1H, d, J=1,5Hz), 7,56 (1H, d, J=1,5Hz), 8,27 (1H, d, J=2,0Hz), 8,74 (1H, d, J=2,0Hz), 10,98 (1H, brs), 12,45 (1H, s).
264	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,40-1,54 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 3,24-3,33 (9H, m), 3,55-3,45 (2H, m), 3,54-3,65 (2H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 7,01-7,07 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,56 (1H, d, J=1,5Hz), 8,29 (1H, d, J=1,9Hz), 8,74 (1H, d, J=1,9Hz), 10,68 (1H, brs), 12,48 (1H, s).
267	1,07-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,39-1,54 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 3,22-3,37 (4H, m), 3,41-3,51 (4H, m), 3,54-3,71 (3H, m), 3,76-3,82 (2H, m), 4,32-4,45 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 8,55 (1H, d, J=2,0Hz), 8,82 (1H, d, J=2,0Hz), 10,60 (1H, brs), 12,80 (1H, s).
270	0,93 (3H, t, J=7,3Hz), 1,42-1,81 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,72-2,86 (2H, m), 2,80-3,70 (12H, m), 7,24 (1H, d, J=8,8Hz), 7,48 (1H, brs), 7,55 (1H, brs), 8,03 (1H, dd, J=1,9,8,8Hz), 8,18 (1H, d, J=1,9Hz), 10,68 (1H, brs), 12,25 (1H, brs), 12,58 (1H, s).
272	0,95 (3H, t, J=7,8Hz), 1,68-1,88 (6H, m), 2,23-2,34 (1H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 3,10-3,19 (2H, m), 3,20-3,35 (5H, m), 3,40-3,53 (3H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 6,80 (1H, brs), 7,24 (1H, d, J=8,3Hz), 7,33 (1H, brs), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 8,03 (1H, dd, J=2,0,8,3Hz), 8,18 (1H, d, J=2,0Hz), 10,86 (1H, brs), 12,61 (1H, s).
274	0,94 (3H, t, J=7,3Hz), 1,51-1,63 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,17-3,37 (8H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 7,24 (1H, d, J=8,3Hz), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 8,03 (1H, dd, J=1,9,8,3Hz), 8,18 (1H, d, J=1,9Hz), 10,92 (1H, brs), 12,61 (1H, s).
282	0,90 (3H, t, J=7,3Hz), 1,51 (2H, brs), 1,64-1,73 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,33-3,38 (13H, m), 3,97 (2H, d, J=13,2Hz), 7,45 (1H, d, J=1,5Hz), 7,53 (1H, d, J=1,0Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,83 (1H, d, J=2,0Hz), 12,00-12,50 (1H, br), 12,58 (1H, brs).
284	0,95 (3H, t, J=7,3Hz), 1,63-1,83 (6H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,95 (2H, t, J=11,5Hz), 3,13-3,42 (8H, m), 3,60 (2H, d, J=10,8Hz), 4,07 (2H, d, J=13,2Hz), 6,80 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,84 (1H, d, J=1,9Hz), 10,65 (1H, brs), 12,68 (1H, s).
285	0,95 (3H, t, J=7,3Hz), 1,47-1,55 (2H, m), 1,72-1,91 (4H, m), 3,12-3,34 (10H, m), 3,59-3,86 (5H, m), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 8,39 (1H, d, J=1,9Hz), 8,82 (1H, d, J=1,9Hz), 10,80 (1H, brs), 12,66 (1H, s).
289	1,10-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,40-1,55 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,81-1,94 (4H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 2,98-3,07 (2H, m), 3,07-3,16 (1H, m), 3,18-3,35 (4H, m), 3,55-3,74 (7H, m), 7,28 (1H, d, J=8,3Hz), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,04 (1H, dd, J=1,9,8,3Hz), 8,18 (1H, d, J=1,9Hz), 10,82 (1H, brs), 12,63 (1H, s).
290	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,50 (4H, m), 1,56-2,30 (9H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,75-2,86 (2H, m), 2,80-3,80 (11H, m), 7,23 (1H, d, J=8,3Hz), 7,48 (1H, brs), 7,56 (1H, brs), 8,03 (1H, dd, J=1,9,8,3Hz), 8,18 (1H, d, J=1,9Hz), 10,50 (1H, brs), 12,28 (1H, brs), 12,68 (1H, s).

ES 2 416 304 T3

Ej.	RMN
292	1,08-1,20 (1H, m), 1,21-1,35 (2H, m), 1,38-1,55 (2H, m), 1,58-1,90 (7H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,22-2,36 (1H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 3,20-3,37 (7H, m), 3,42-3,49 (2H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 6,82 (1H, brs), 7,25 (1H, d, J=8,8Hz), 7,33 (1H, brs), 7,49 (1H, brs), 7,56 (1H, brs), 8,03 (1H, dd, J=1,9,8,8Hz), 8,18 (1H, d, J=1,9Hz), 10,62 (1H, brs), 12,61 (1H, s).
293	1,08-1,20 (1H, m), 1,20-1,36 (2H, m)1,36-1,53 (2H, m), 1,53-1,68 (3H, m), 1,80-1,93 (4H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,80-2,91 (2H, m), 3,20-3,40 (9H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 7,24 (1H, d, J=8,3Hz), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,02 (1H, d, J=1,9,8,3Hz), 8,18 (1H, d, J=1,9Hz), 10,98 (1H, brs), 12,60 (1H, s).
295	1,11-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 1,64 (1H, d, J=12,2Hz), 1,69-1,80 (2H, m), 1,87 (2H, d, J=12,2Hz), 1,91-2,00 (2H, m), 2,17 (2H, d, J=10,3Hz), 2,42-3,42 (12H, m), 3,62 (2H, d, J=9,7Hz), 7,24 (1H, d, J=8,3Hz), 7,50 (1H, d, J=1,9Hz), 7,58 (1H, d, J=1,4Hz), 8,08 (1H, dd, J=1,9,8,3Hz), 8,36 (1H, d, J=1,9Hz), 9,99 (1H, brs), 12,27 (1H, brs), 12,65 (1H, s).
297	1,06-1,19 (1H, m), 1,29 (2H, q, J=13,2Hz), 1,48 (2H, q, J=11,2Hz), 1,64 (1H, d, J=12,7Hz), 1,71-1,91 (6H, m), 2,19-2,33 (3H, m), 2,67-2,83 (2H, m), 3,22-3,46 (9H, m), 3,60 (2H, d, J=7,4Hz), 6,81 (1H, s), 7,25 (1H, d, J=8,3Hz), 7,34 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,08 (1H, dd, J=2,2,8,6Hz), 8,36 (1H, d, J=1,9Hz), 10,86 (1H, brs), 12,64 (1H, s).
298	1,14-1,19 (1H, m), 1,29 (2H, q, J=11,7Hz), 1,48 (2H, q, J=11,2Hz), 1,64 (1H, d, J=12,7Hz), 1,78-1,91 (4H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,20 (2H, d, J=10,2Hz), 3,09-3,35 (12H, m), 3,60 (2H, d, J=8,8Hz), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 7,80-7,86 (2H, m), 10,96 (1H, brs), 12,68 (1H, s).
299	1,07-1,18 (1H, m), 1,29 (2H, q, J=12,8Hz), 1,47 (2H, q, J=11,2Hz), 1,59-1,72 (3H, m), 1,82-1,94 (4H, m), 2,19 (2H, d, J=10,2Hz), 2,42-2,46 (1H, m), 3,13 (2H, d, J=11,3Hz), 3,26-3,41 (9H, m), 3,60 (2H, brs), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 7,77-7,86 (2H, m), 10,72 (1H, brs), 12,27 (1H, brs), 12,65 (1H, s).
301	1,07-1,19 (1H, m), 1,29 (2H, q, J=12,9Hz), 1,47 (2H, q, J=11,0Hz), 1,57-1,72 (3H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 1,86 (2H, d, J=13,1Hz), 2,18-2,33 (3H, m), 3,09 (2H, t, J=11,7Hz), 3,22-3,44 (9H, m), 3,59 (2H, brs), 6,81 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,77-7,86 (2H, m), 10,70 (1H, brs), 12,66 (1H, s).
302	1,08-1,20 (1H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,40-1,55 (2H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,78-1,91 (4H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,14-2,25 (2H, m), 3,09-3,21 (3H, m), 3,21-3,45 (9H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 7,93 (1H, dd, J=2,0,12,7Hz), 8,07 (1H, brs), 10,81 (1H, brs), 12,73 (1H, s).
303	1,08-1,20 (1H, m), 1,22-1,37 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,59-1,76 (3H, m), 1,81-1,95 (4H, m), 2,16-2,25 (2H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,24-3,36 (7H, m), 3,46-3,65 (4H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4Hz), 7,89 (1H, dd, J=2,0,13,2Hz), 8,06 (1H, d, J=2,0Hz), 10,90 (1H, brs), 12,25 (1H, brs), 12,72 (1H, s).
305	1,08-1,20 (1H, m), 1,20-1,35 (2H, m), 1,38-1,52 (2H, m), 1,58-1,90 (7H, m), 2,10-2,24 (2H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 3,03-3,14 (2H, m), 3,15-3,35 (9H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 6,80 (1H, brs), 7,30 (1H, brs), 7,48 (1H, brs), 7,56 (1H, brs), 7,90 (1H, dd, J=2,0,1 3,8Hz), 8,06 (1H, brs), 10,80 (1H, brs), 12,69 (1H, s).
309	1,07-1,20 (1H, m), 1,21-1,35 (2H, m), 1,38-1,53 (2H, m), 1,58-1,67 (1H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,08-2,24 (2H, m), 2,75-2,88 (4H, m), 3,16-3,92 (15H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,53 (1H, d, J=1,4Hz), 7,92 (1H, dd, J=2,0,13,2Hz), 8,0 6 (1H, s), 12,7 (1H, s).
311	1,08-1,18 (1H, m), 1,22-1,35 (2H, m), 1,42-1,56 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,18-2,26 (2H, m), 3,24-3,50 (9H, m), 3,51-3,68 (8H, m), 4,04 (2H, s), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 7,72 (1H, s), 7,95 (1H, dd, J=1,9,12,7Hz), 8,05 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,32 (1H, s), 10,33 (1H, brs), 11,10 (1H, brs), 12,8 (1H, s).
313	1,05-1,08 (1H, m), 1,24-1,35 (2H, m)1,43-1,52 (2H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,12-2,22 (2H, m), 3,13-3,24 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,26-3,35 (3H, m), 3,46-3,64 (10H, m), 4,14 (2H, s), 7,50 (1H, d, J=1,4Hz), 7,58 (1H, d, J=1,4Hz), 7,94 (1H, dd, J=2,2,12,9Hz), 8,09 (1H, s), 10,11 (1H, brs), 12,76 (1H, brs).
316	1,01-1,20 (1H, m), 1,21-1,37 (2H, m), 1,41-1,57 (2H, m), 1,58-1,67 (1H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 3,03-3,15 (4H, m), 3,21-3,44 (11H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 6,88 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4Hz), 7,95 (1H, dd, J=2,0,1 2,7Hz), 8,08 (1H, brs), 11,2 (1H, brs), 12,7 (1H, brs).
322	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,40-1,54 (2H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,81-2,00 (4H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 3,20-3,38 (7H, m), 3,54-3,64 (3H, m), 3,73-3,81 (1H, m), 3,82-3,91 (2H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,56 (1H, d, J=1,5Hz), 8,29 (1H, d, J=2,0Hz), 8,74 (1H, d, J=2,0Hz), 10,70 (1H, brs), 12,51



ES 2 416 304 T3

Ej.	RMN
	(1H, s).
328	1,05-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (4H, m), 1,41-1,55 (2H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,90 (2H, t, J=11,2Hz), 3,23-3,36 (9H, m), 3,60 (2H, d, J=9,8Hz), 4,08 (2H, d, J=12,7Hz), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,56 (1H, d, J=1,4Hz), 8,38 (1H, d, J=2,0Hz), 8,82 (1H, d, J=2,0Hz), 11,03 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).
331	1,05-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,41-1,54 (2H, m), 1,58-1,74 (3H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,95 (2H, t, J=12,2Hz), 3,25-3,36 (7H, m), 3,52-3,64 (2H, m), 4,07 (2H, d, J=12,2Hz), 6,80 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,40 (1H, d, J=2,4Hz), 8,83 (1H, d, J=2,4Hz), 10,73 (1H, brs), 12,67 (1H, s).
332	1,08-1,19 (1H, m), 1,29 (2H, q, J=13,0Hz), 1,47 (2H, q, J=11,2Hz), 1,60-1,82 (5H, m), 1,87 (2H, d, J=13,2Hz), 2,19 (2H, d, J=10,7Hz), 2,32-2,41 (1H, m), 2,58 (3H, d, J=4,4Hz), 2,94 (2H, t, J=11,5Hz), 3,24-3,66 (9H, m), 4,08 (2H, d, J=12,7Hz), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 7,79 (1H, q, J=4,6Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,83 (1H, d, J=1,9Hz), 10,68 (1H, brs), 12,67 (1H, s).
333	0,84 (3H, t, J=7,3Hz), 1,08-1,21 (1H, m), 1,22-1,34 (2H, m), 1,35-1,54 (4H, m), 1,59-1,82 (5H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,14-2,23 (2H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,01 (2H, q, J=6,9Hz), 3,20-3,60 (7H, m), 3,55-3,65 (2H, m), 4,04-4,12 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=1,5Hz), 7,58 (1H, d, J=1,5Hz), 7,83 (1H, t, J=5,8Hz), 8,40 (1H, d, J=2,4Hz), 8,83 (1H, d, J=2,4Hz), 10,53 (1H, brs), 12,68 (1H, brs).
338	1,13-1,20 (1H, m), 1,21-1,35 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,58-1,74 (7H, m), 2,16-2,23 (2H, m), 2,38-2,46 (1H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,18-3,36 (7H, m), 3,25 (3H, s), 3,48-3,68 (6H, m), 4,08-4,13 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,56 (1H, d, J=1,4Hz), 7,94 (1H, t, J=5,8Hz), 8,39 (1H, d, J=2,0Hz), 8,83 (1H, d, J=2,0Hz), 10,81 (1H, brs), 12,66 (1H, brs).
339	1,11 (3H, t, J=6,9Hz), 1,07-1,21 (1H, m), 1,23-1,36 (2H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,60-1,91 (7H, m), 2,14-2,27 (2H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,87-3,00 (2H, m), 3,20 (2H, q, J=5,8Hz), 3,20-3,42 (9H, m), 3,43 (2H, q, J=6,9Hz), 3,54-3,66 (2H, m), 4,00-4,14 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,58 (1H, d, J=1,4Hz), 7,92 (1H, t, J=5,8Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,82 (1H, d, J=1,9Hz), 11,00 (1H, brs), 12,67 (1H, brs).
340	1,04-1,20 (1H, m), 1,23-1,36 (2H, m), 1,46-1,56 (2H, m), 1,57-1,92 (7H, m), 1,63 (2H, t, J=6,9Hz), 2,16-2,28 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,85-2,98 (2H, m), 3,06-3,13 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,21-3,45 (9H, m), 3,54-3,67 (2H, m), 4,02-4,20 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,56 (1H, d, J=1,5Hz), 7,88 (1H, t, J=5,5Hz), 8,39 (1H, d, J=2,0Hz), 8,82 (1H, d, J=2,0Hz), 11,27 (1H, brs), 12,65 (1H, brs).
344	1,07-1,19 (1H, m), 1,29 (2H, q, J=12,1Hz), 1,48 (2H, q, J=11,2Hz), 1,60-1,78 (5H, m), 1,86 (2H, d, J=12,7Hz), 2,20 (2H, d, J=10,2Hz), 2,83 (3H, s), 2,89-3,06 (3H, m), 3,07 (3H, s), 3,22-3,38 (7H, m), 3,60 (2H, d, J=7,8Hz), 4,09 (2H, d, J=13,2Hz), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4Hz), 8,39 (1H, d, J=2,5Hz), 8,83 (1H, d, J=2,4Hz), 10,88 (1H, brs), 12,66 (1H, s).
350	1,07-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,41-1,56 (4H, m), 1,60-1,67 (1H, m), 1,80-1,92 (4H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 3,13-3,37 (9H, m), 3,55-3,63 (2H, m), 3,68-3,76 (1H, m), 3,79-3,87 (2H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4Hz), 8,38 (1H, d, J=2,4Hz), 8,82 (1H, d, J=2,4Hz), 10,92 (1H, brs), 12,66 (1H, s).
353	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,37 (2H, m), 1,42-1,57 (4H, m), 1,59-1,68 (1H, m), 1,81 (3H, s), 1,82-1,90 (4H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 3,07 (2H, t, J=11,2Hz), 3,21-3,41 (7H, m), 3,54-3,64 (2H, m), 3,82-4,08 (3H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4Hz), 7,90 (1H, d, J=7,8Hz), 8,40 (1H, d, J=1,9Hz), 8,84 (1H, d, J=1,9Hz), 11,06 (1H, brs), 12,67 (1H, s).
358	1,05-1,20 (1H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,42-1,55 (2H, m), 1,57-1,67 (1H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,18-2,24 (2H, m), 2,94-3,03 (4H, m), 3,18-3,80 (15H, m), 7,49 (1H, d, J=1,4Hz), 7,57 (1H, d, J=1,4Hz), 8,42 (1H, d, J=2,2Hz), 8,88 (1H, d, J=2,2Hz), 11,16 (1H, brs), 12,71 (1H, brs).
362	1,06-1,20 (1H, m), 1,22-1,36 (2H, m), 1,40-1,54 (2H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 3,23-3,38 (9H, m), 3,57-3,63 (2H, m), 3,77 (2H, t, J=5,4Hz), 4,05 (2H, brs), 7,49 (1H, d, J=1,5Hz), 7,57 (1H, d, J=1,5Hz), 8,05 (1H, brs), 8,45 (1H, d, J=1,9Hz), 8,86 (1H, d, J=1,9Hz), 10,62 (1H, brs), 12,73 (1H, s).
372	1,07-1,21 (1H, m), 1,20-1,37 (2H, m), 1,37-1,52 (2H, m), 1,60-1,77 (1H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,53-2,54 (2H, m), 3,15-3,37 (9H, m), 3,57-3,68 (6H, m), 7,50 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,63-7,70 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,26 (1H, brs), 12,68 (1H, brs).

En las siguientes Tablas 23-33 se muestran las estructuras de los compuestos de la invención. Estos compuestos se pueden preparar fácilmente mediante los métodos de producción, métodos descritos en los Ejemplos, o métodos que son autoevidentes a una persona de pericia normal, o sus variaciones.

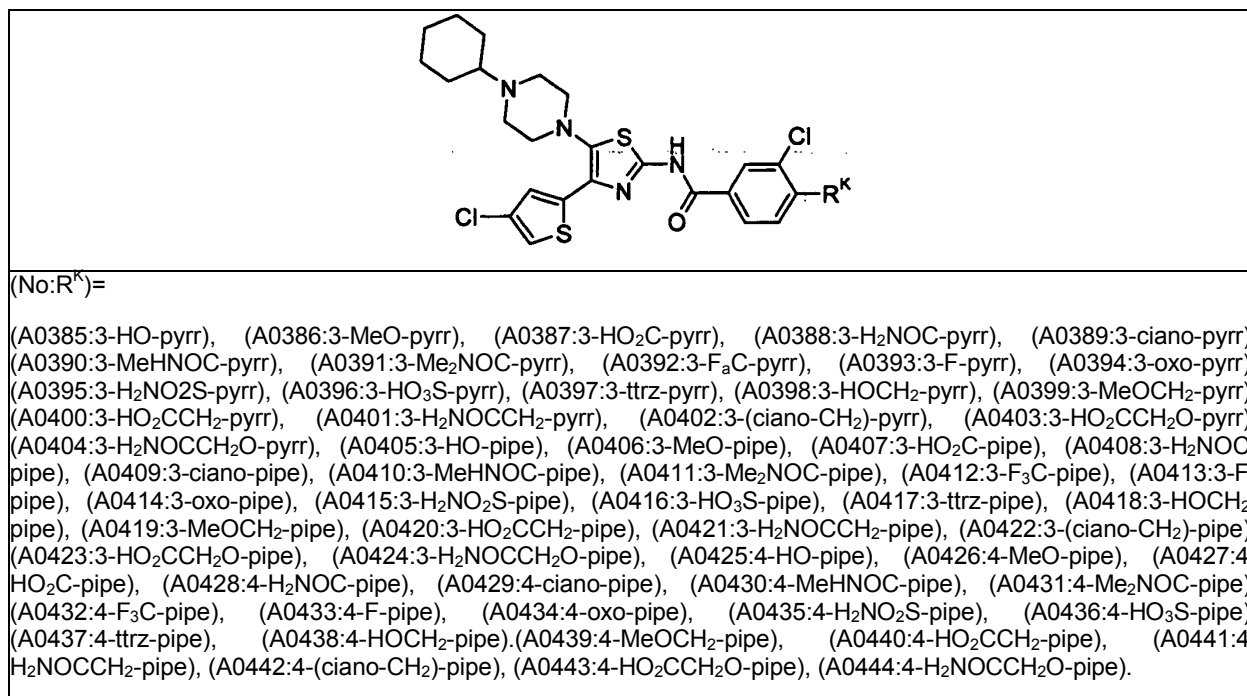
5 En las Tablas, n° indica el número de compuesto, y R<sup>J</sup>, R<sup>K</sup>, R<sup>L</sup>, R<sup>M</sup>, R<sup>N</sup>, R<sup>O</sup>, R<sup>P</sup>, R<sup>Q</sup>, R<sup>R</sup>, R<sup>S</sup>, R<sup>T</sup>, R<sup>AA</sup>, R<sup>BB</sup>, R<sup>CC</sup>, R<sup>DD</sup>, R<sup>EE</sup>, R<sup>FF</sup>, R<sup>GG</sup> indican grupos sustituyentes en la Fórmula general. De este modo, para los ejemplos, en la Tabla 23, "(n°: R<sup>J</sup>) = (A0001: HO-CH<sub>2</sub>-O)" indica que "el compuesto de A0001 tiene un grupo hidroximetoxi como grupo sustituyente R<sup>J</sup> en la Fórmula general".

(Tabla 23)

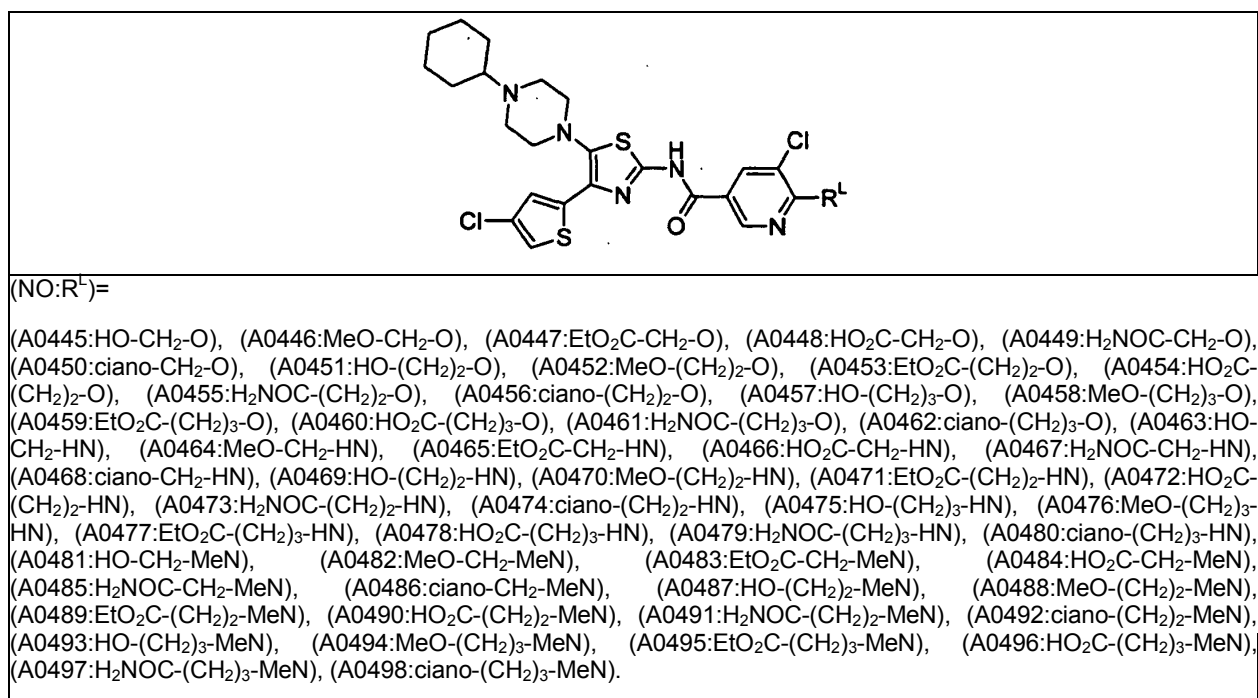
(No:R <sup>J</sup> )=
(A0001:HO-CH <sub>2</sub> -O), (A0002:MeO-CH <sub>2</sub> -O), (A0003:EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -O), (A0004:HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -O), (A0005:H <sub>2</sub> NOC-CH <sub>2</sub> -O), (A0006:ciano-CH <sub>2</sub> -O), (A0007:MeHNOC-CH <sub>2</sub> -O), (A0008:Me <sub>2</sub> NOC-CH <sub>2</sub> -O), (A0009:F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -O), (A0010:HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0011:MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0012:EtO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0013:HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0014:H <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0015:ciano-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0016:MeHNOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0017:Me <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0018:F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O), (A0019:HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0020:MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0021:EtO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0022:HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0023:H <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0024:ciano-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0025:MeHNOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0026:Me <sub>2</sub> NOC=(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0027:F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -O), (A0028:1-HO-cHex-O), (A0029:1-MeO-cHex-O), (A0030:1-EtO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0031:1-HO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0032:1-H <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0033:1-ciano-cHex-O), (A0034:1-MeHNOC-cHex-O), (A0035:1-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0036:1-F <sub>3</sub> C-cHex-O), (A0037:2-HO-cHex-O), (A0038:2-MeO-cHex-O), (A0039:2-EtO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0040:2-HO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0041:2-H <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0042:2-ciano-cHex-O), (A0043:2-MeHNOC-cHex-O), (A0044:2-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0045:2-F <sub>3</sub> C-cHex-O), (A0046:3-HO-cHex-O), (A0047:3-MeO-cHex-O), (A0048:3-EtO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0049:3-HO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0050:3-H <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0051:3-ciano-cHex-O), (A0052:3-MeHNOC-cHex-O), (A0053:3-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0054:3-F <sub>3</sub> C-cHex-O), (A0055:4-HO-cHex-O), (A0056:4-MeO-cHex-O), (A0057:4-EtO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0058:4-HO <sub>2</sub> C-cHex-O), (A0059:4-H <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0060:4-ciano-cHex-O), (A0061:4-MeHNOC-cHex-O), (A0062:4-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-O), (A0063:4-F <sub>3</sub> C-cHex-O), (A0064:3-HO-cPen-O), (A0065:3-MeO-cPen-O), (A0066:3-EtO <sub>2</sub> C-cPen-O), (A0067:3-HO <sub>2</sub> C-cPen-O), (A0068:3-H <sub>2</sub> NOC-cPen-O), (A0069:3-ciano-cPen-O), (A0070:3-MeHNOC-cPen-O), (A0071:3-Me <sub>2</sub> NOC-cPen-O), (A0072:3-F <sub>3</sub> C-cPen-O), (A0073:3-HO-cBu-O), (A0074:3-MeO-cBu-O), (A0075:3-EtO <sub>2</sub> C-cBu-O), (A0076:3-HO <sub>2</sub> C-cBu-O), (A0077:3-H <sub>2</sub> NOC-cBu-O), (A0078:3-ciano-cBu-O), (A0079:3-MeHNOC-cBu-O), (A0080:3-Me <sub>2</sub> NOC-cBu-O), (A0081:3-F <sub>3</sub> C-cBu-O), (A0082:2-HO-cPr-O), (A0083:2-MeO-cPr-O), (A0084:2-EtO <sub>2</sub> C-cPr-O), (A0085:2-HO <sub>2</sub> C-cPr-O), (A0086:2-H <sub>2</sub> NOC-cPr-O), (A0087:2-ciano-cPr-O), (A0088:2-MeHNOC-cPr-O), (A0089:2-Me <sub>2</sub> NOC-cPr-O), (A0090:2-F <sub>3</sub> C-cPr-O), (A0091:HO-CH <sub>2</sub> -HN), (A0092:MeO-CH <sub>2</sub> -HN), (A0093:EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -HN), (A0094:HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -HN), (A0095:H <sub>2</sub> NOC-CH <sub>2</sub> -HN), (A0096:ciano-CH <sub>2</sub> -HN), (A0097:MeHNOC-CH <sub>2</sub> -HN), (A0098:Me <sub>2</sub> NOC-CH <sub>2</sub> -HN), (A0099:F <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -HN), (A0100:HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0101:MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0102:EtO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0103:HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0104:H <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0105:ciano-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0106:MeHNOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0107:Me <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0108:F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -HN), (A0109:HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0110:MeO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0111:EtO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0112:HO <sub>2</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0113:H <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0114:ciano-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0115:MeHNOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0116:Me <sub>2</sub> NOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0117:F <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -HN), (A0118:1-HO-cHex-HN), (A0119:1-MeO-cHex-HN), (A0120:1-EtO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0121:1-HO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0122:1-H <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0123:1-ciano-cHex-HN), (A0124:1-MeHNOC-cHex-HN), (A0125:1-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0126:1-F <sub>3</sub> C-cHex-HN), (A0127:2-HO-cHex-HN), (A0128:2-MeO-cHex-HN), (A0129:2-EtO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0130:2-HO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0131:2-H <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0132:2-ciano-cHex-HN), (A0133:2-MeHNOC-cHex-HN), (A0134:2-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0135:2-F <sub>3</sub> C-cHex-HN), (A0136:3-HO-cHex-HN), (A0137:3-MeO-cHex-HN), (A0138:3-EtO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0139:3-HO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0140:3-H <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0141:3-ciano-cHex-HN), (A0142:3-MeHNOC-cHex-HN), (A0143:3-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0144:3-F <sub>3</sub> C-cHex-HN), (A0145:4-HO-cHex-HN), (A0146:4-MeO-cHex-HN), (A0147:4-EtO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0148:4-HO <sub>2</sub> C-cHex-HN), (A0149:4-H <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0150:4-ciano-cHex-HN), (A0151:4-MeHNOC-cHex-HN), (A0152:4-Me <sub>2</sub> NOC-cHex-HN), (A0153:4-F <sub>3</sub> C-cHex-HN), (A0154:3-HO-cPen-HN), (A0155:3-MeO-cPen-HN), (A0156:3-EtO <sub>2</sub> C-cPen-HN), (A0157:3-HO <sub>2</sub> C-cPen-HN), (A0158:3-H <sub>2</sub> NOC-cPen-HN), (A0159:3-ciano-cPen-HN), (A0160:3-MeHNOC-cPen-HN), (A0161:3-Me <sub>2</sub> NOC-cPen-HN), (A0162:3-F <sub>3</sub> C-cPen-HN), (A0163:3-HO-cBu-HN), (A0164:3-MeO-cBu-HN), (A0165:3-EtO <sub>2</sub> C-cBu-HN), (A0166:3-HO <sub>2</sub> C-cBu-HN), (A0167:3-H <sub>2</sub> NOC-cBu-HN), (A0168:3-ciano-cBu-HN), (A0169:3-MeHNOC-cBu-HN), (A0170:3-Me <sub>2</sub> NOC-cBu-HN), (A0171:3-F <sub>3</sub> C-cBu-HN), (A0172:2-HO-cPr-HN), (A0173:2-MeO-cPr-HN), (A0174:2-EtO <sub>2</sub> C-cPr-HN), (A0175:2-HO <sub>2</sub> C-cPr-HN), (A0176:2-H <sub>2</sub> NOC-cPr-HN), (A0177:2-ciano-cPr-HN), (A0178:2-MeHNOC-cPr-HN), (A0179:2-Me <sub>2</sub> NOC-cPr-HN), (A0180:2-F <sub>3</sub> C-cPr-HN), (A0181:HO-CH <sub>2</sub> -MeN), (A0182:MeO-CH <sub>2</sub> -MeN), (A0183:EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -MeN), (A0184:HO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -MeN), (A0185:H <sub>2</sub> NOC-CH <sub>2</sub> -MeN), (A0186:ciano-CH <sub>2</sub> -MeN), (A0187:MeHNOC-CH <sub>2</sub> -MeN)

MeN), (A0188:Me<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0189:F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0190:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0191:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0192:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0193:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0194:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0195:ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0196:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0197:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0198:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-MeN), (A0199:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0200:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0201:EtO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0202:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0203:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0204:ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0205:MeHNOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0206:Me<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0207:F<sub>3</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-MeN), (A0208:1-HO-cHex-MeN), (A0209:1-MeO-cHex-MeN), (A0210:1-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0211:1-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0212:1-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0213:1-ciano-cHex-MeN), (A0214:1-MeHNOC-cHex-MeN), (A0215:1-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0216:1-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0217:2-HO-cHex-MeN), (A0218:2-MeO-cHex-MeN), (A0219:2-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0220:2-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0221:2-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0222:2-ciano-cHex-MeN), (A0223:2-MeHNOC-cHex-MeN), (A0224:2-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0225:2-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0226:3-HO-cHex-MeN), (A0227:3-MeO-cHex-MeN), (A0228:3-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0229:3-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0230:3-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0231:3-ciano-cHex-MeN), (A0232:3-MeHNOC-cHex-MeN), (A0233:3-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0234:3-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0235:4-HO-cHex-MeN), (A0236:4-MeO-cHex-MeN), (A0237:4-EtO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0238:4-HO<sub>2</sub>C-cHex-MeN), (A0239:4-H<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0240:4-ciano-cHex-MeN), (A0241:4-MeHNOC-cHex-MeN), (A0242:4-Me<sub>2</sub>NOC-cHex-MeN), (A0243:4-F<sub>3</sub>C-cHex-MeN), (A0244:3-HO-cPen-MeN), (A0245:3-MeO-cPen-MeN), (A0246:3-EtO<sub>2</sub>C-cPen-MeN), (A0247:3-HO<sub>2</sub>C-cPen-MeN), (A0248:3-H<sub>2</sub>NOC-cPen-MeN), (A0249:3-ciano-cPen-MeN), (A0250:3-MeHNOC-cPen-MeN), (A0251:3-Me<sub>2</sub>NOC-cPen-MeN), (A0252:3-F<sub>3</sub>C-cPen-MeN), (A0253:3-HO-cBu-MeN), (A0254:3-MeO-cBu-MeN), (A0255:3-EtO<sub>2</sub>C-cBu-MeN), (A0256:3-HO<sub>2</sub>C-cBu-MeN), (A0257:3-H<sub>2</sub>NOC-cBu-MeN), (A0258:3-ciano-cBu-MeN), (A0259:3-MeHNOC-cBu-MeN), (A0260:3-Me<sub>2</sub>NOC-cBu-MeN), (A0261:3-F<sub>3</sub>C-cBu-MeN), (A0262:2-HO-cPr-MeN), (A0263:2-MeO-cPr-MeN), (A0264:2-EtO<sub>2</sub>C-cPr-MeN), (A0265:2-HO<sub>2</sub>C-cPr-MeN), (A0266:2-H<sub>2</sub>NOC-cPr-MeN), (A0267:2-ciano-cPr-MeN), (A0268:2-MeHNOC-cPr-MeN), (A0269:2-Me<sub>2</sub>NOC-cPr-MeN), (A0270:2-F<sub>3</sub>C-cPr-MeN), (A0271:(oxetan-3-il)-O), (A0272:(tetrahydrofuran-3-il)-O), (A0273:(tetrahydro-2H-piran-3-il)-O), (A0274:(tetrahydro-2H-piran-4-il)-O), (A0275:(oxetan-2-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0276:(oxetan-3-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0277:(tetrahydrofuran-2-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0278:(tetrahydrofuran-3-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0279:(tetrahydro-2H-piran-2-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0280:(tetrahydro-2H-piran-3-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0281:(tetrahydro-2H-piran-4-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0282:(morfolin-2-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0283:(morfolin-3-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0284:mor-CH<sub>2</sub>-O), (A0285:(1,4-dioxan-2-il)-CH<sub>2</sub>-O), (A0286:(oxetan-2-il)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A0287:(oxetan-3-il)-HN), (A0288:(tetrahydrofuran-3-il)-HN), (A0289:(tetrahydro-2H-piran-3-il)-HN), (A0290:(tetrahydro-2H-piran-4-il)-HN), (A0291:(oxetan-2-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0292:(oxetan-3-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0293:(tetrahydrofuran-2-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0294:(tetrahydrofuran-3-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0295:(tetrahydro-2H-piran-2-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0296:(tetrahydro-2H-piran-3-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0297:(tetrahydro-2H-piran-4-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0298:(morfolin-2-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0299:(morfolin-3-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0300:mor-CH<sub>2</sub>-HN), (A0301:(1,4-dioxan-2-il)-CH<sub>2</sub>-HN), (A0302:(oxetan-3-il)-MeN), (A0303:(tetrahydrofuran-3-il)-MeN), (A0304:(tetrahydro-2H-piran-3-il)-MeN), (A0305:(tetrahydro-2H-piran-4-il)-MeN), (A0306:(oxetan-2-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0307:(oxetan-3-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0308:(tetrahydrofuran-2-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0309:(tetrahydrofuran-3-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0310:(tetrahydro-2H-piran-2-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0311:(tetrahydro-2H-piran-3-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0312:(tetrahydro-2H-piran-4-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0313:(morfolin-2-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0314:(morfolin-3-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0315:mor-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0316:(1,4-dioxan-2-il)-CH<sub>2</sub>-MeN), (A0317:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)-O), (A0318:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)-O), (A0319:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OH)-O), (A0320:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-O), (A0321:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-O), (A0322:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-O), (A0323:HO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O), (A0324:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O), (A0325:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O), (A0326:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O), (A0327:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-O), (A0328:HO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O), (A0329:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O), (A0330:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O), (A0331:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O), (A0332:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-O), (A0333:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)-HN), (A0334:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)-HN), (A0335:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OH)-HN), (A0336:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-HN), (A0337:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-HN), (A0338:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-HN), (A0339:HO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN), (A0340:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN), (A0341:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN), (A0342:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN), (A0343:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-HN), (A0344:HO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN), (A0345:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN), (A0346:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN), (A0347:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN), (A0348:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-HN), (A0349:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)-MeN), (A0350:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)-MeN), (A0351:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OH)-MeN), (A0352:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-MeN), (A0353:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-MeN), (A0354:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)-MeN), (A0355:HO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0356:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0357:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0358:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0359:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0360:HO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0361:MeO-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0362:HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0363:H<sub>2</sub>NOC-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0364:ciano-CH<sub>2</sub>CH(OMe)CH<sub>2</sub>-MeN), (A0365:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0366:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0367:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0368:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0369:ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0370:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0371:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0372:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0373:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0374:ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0375:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0376:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0377:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0378:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0379:ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0380:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0381:MeO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0382:HO<sub>2</sub>C-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0383:H<sub>2</sub>NOC-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N), (A0384:ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)N).

(Tabla 24)



(Tabla 25)



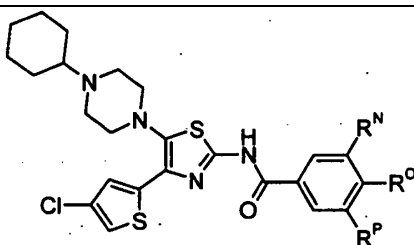
(Tabla 26)


(No:R <sup>M</sup> )=
<p>(A0499:2-HO<sub>2</sub>C-azet), (A0500:2-H<sub>2</sub>NOC-azet), (A0501:2-ciano-azet), (A0502:2-MeHNOC-azet), (A0503:2-Me<sub>2</sub>NOC-azet), (A0504:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-azet), (A0505:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-azet), (A0506:2-(mor-OC)-azet), (A0507:2-F<sub>3</sub>C-azet), (A0508:2-oxo-azet), (A0509:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-azet), (A0510:2-HO<sub>3</sub>S-azet), (A0511:2-ttrz-azet), (A0512:2-HOCH<sub>2</sub>-azet), (A0513:2-MeOCH<sub>2</sub>-azet), (A0514:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-azet), (A0515:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-azet), (A0516:2-(ciano-CH<sub>2</sub>)-azet), (A0517:2-HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0518:2:MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0519:2-HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0520:2-H<sub>2</sub>NOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0521:2-(ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0522:3-HO-azet), (A0523:3-MeO-azet), (A0524:3-HO<sub>2</sub>C-azet), (A0525:3-H<sub>2</sub>NOC-azet), (A0526:3-ciano-azet), (A0527:3-MeHNOC-azet), (A0528:3-Me<sub>2</sub>NOC-azet), (A0529:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-azet), (A0530:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-azet), (A0531:3-(mor-OC)-azet), (A0532:3-F<sub>3</sub>C-azet), (A0533:3-F-azet), (A0534:3-oxo-azet), (A0535:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-azet), (A0536:3-HO<sub>3</sub>S-azet), (A0537:3-ttrz-azet). (A0538:3-HOCH<sub>2</sub>-azet), (A0539:3-MeOCH<sub>2</sub>-azet), (A0540:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-azet) (A0541:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-azet), (A0542: 3-(ciano-CH<sub>2</sub>)-azet), (A0543:3-HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0544:3-MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0545:3-HO<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0546:3-H<sub>2</sub>NOC(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0547:3-(ciano-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-azet), (A0548:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-azet), (A0549:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-azet). (A0550:2-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0551:2-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0552:2-ciano-pyrr), (A0553:2-MeHNOC-pyrr), (A0554:2-Me<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0555:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pyrr), (A0556:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pyrr), (A0557:2-(mor-OC)-pyrr). (A0558:2-F<sub>3</sub>C-pyrr), (A0559:2-oxo-pyrr), (A0560:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pyrr), (A0561:2-HO<sub>3</sub>S-pyrr), (A0562:2-ttrz-pyrr), (A0563:2-HOCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0564:2-MeOCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0565:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0566:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0567:2-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0568:3-HO-pyrr), (A0569:3-MeO-pyrr), (A0570:3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0571:3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0572:3-ciano-pyrr), (A0573:3-MeHNOC-pyrr), (A0574:3-Me<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0575:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(H NOC))-pyrr), (A0576:3-(MeO (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pyrr), (A0577:3-(mor-OC)-pyrr), (A0578:3-F<sub>3</sub>C-pyrr), (A0579:3-F-pyrr), (A0580:3-oxo-pyrr), (A0581:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pyrr), (A0582:3-HO<sub>3</sub>S-pyrr), (A0583:3-ttrz-pyrr), (A0584:3-HOCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0585:3-MeOCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0586: 3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0587:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pyrr), (A0588:3-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0589:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pyrr), (A0590:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pyrr), (A0591:2-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0592:2-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0593:2-ciano-pipe). (A0594:2-MeHNOC-pipe), (A0595:2-Me<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0596:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipe), (A0597:2-(MeO (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipe), (A0598:2-(mor-OC)-pipe). (A0599:2-F<sub>3</sub>C-pipe), (A0600:2-oxo-pipe), (A0601:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe). (A0602:2-HO<sub>3</sub>S-pipe), (A0603:2-ttrz-pipe), (A0604:2-HOCH<sub>2</sub>-pipe), (A0605:2-MeOCH<sub>2</sub>-pipe), (A0606:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipe), (A0607:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe), (A0608:2-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pipe), (A0609:2-HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-pipe), (A0610:3-HO-pipe), (A0611:3-MeO-pipe), (A0612:3-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0613:3-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0614:3-ciano-pipe), (A0615:3-MeHNOC-pipe), (A0616:3-Me<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0617:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipe), (A0618:3-(MeO (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipe), (A0619:3-(mor-OC)-pipe), (A0620:3-F<sub>3</sub>C-pipe), (A0621:3-F-pipe), (A0622:3-oxo-pipe), (A0623: 3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe), (A0624:3-HO<sub>3</sub>S-pipe), (A0625:3-ttrz-pipe), (A0626:3-HOCH<sub>2</sub>-pipe), (A0627:3-MeOCH<sub>2</sub>-pipe). (A0628:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipe), (A0629:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe), (A0630:3-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pipe), (A0631:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pipe). (A0632:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pipe), (A0633:4-HO-pipe), (A0634:4-MeO-pipe), (A0635:4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0636:4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0637:4-ciano-pipe), (A0638:4-MeHNOC-pipe), (A0639:4-Me<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0640:4-(MeO (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipe), (A0641:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipe), (A0642:4-(mor-OC)-pipe), (A0643:4-F<sub>3</sub>C-pipe). (A0644:4-F-pipe), (A0645:4-oxo-pipe), (A0646:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipe), (A0647:4-HO<sub>3</sub>S-pipe), (A0648:4-ttrz-pipe), (A0649:4-HOCH<sub>2</sub>-pipe), (A0650:4-MeOCH<sub>2</sub>-pipe); (A0651:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipe), (A0652:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipe), (A0653:4-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pipe), (A0654:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-pipe), (A0655:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-pipe), (A0656:2-HO<sub>2</sub>C-pipa), (A0657:2-H<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0658:2-ciano-pipa), (A0659:2-MeHNOC-pipa), (A0660:2-Me<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0661:2-(MeO (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipa), (A0662:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipa), (A0663:2-(mor-OC)-pipa), (A0664:2-F<sub>3</sub>C-Pipa). (A0665:2-oxo-pipa), (A0666:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipa). (A0667:2-HO<sub>3</sub>S-pipa), (A0668:2-ttrz-pipa), (A0669:2-HOCH<sub>2</sub>-pipa). (A0670:2-MeOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0671:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipa), (A0672:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipa), (A0673:2-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pipa). (A0674:3-HO<sub>2</sub>C-pipa), (A0675:3-H<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0676:3-ciano-pipa), (A0677:3-MeHNOC-pipa), (A0678:3-Me<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0679:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipa), (A0680:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipa), (A0681:3-(mor-OC)-pipa). (A0682:3-F<sub>3</sub>C-pipa), (A0683:3-oxo-pipa), (A0684:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipa), (A0685:3-HO<sub>3</sub>S-pipa), (A0686:3-ttrz-pipa). (A0687:3-HOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0688:3-MeOCH<sub>2</sub>-pipa), (A0689:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipa), (A0690:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipa), (A0691:3-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pipa), (A0692:4-H<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0693:4-MeHNOC-pipa), (A0694:4-Me<sub>2</sub>NOC-pipa), (A0695:4-(MeO (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-pipa), (A0696:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-pipa), (A0697:4-(mor-OC)-pipa), (A0698:4-F<sub>3</sub>C-pipa). (A0699:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-pipa), (A0700:4-EtO<sub>2</sub>C-pipa), (A0701:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-pipa), (A0702:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-pipa), (A0703:4-(ciano-CH<sub>2</sub>)-pipa), (A0704:2-HO<sub>2</sub>C-mor), (A0705:2-H<sub>2</sub>NOC-mor), (A0706:2-ciano-mor), (A0707:2-MeHNOC-mor). (A0708:2-Me<sub>2</sub>NOC-mor), (A0709:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-mor), (A0710:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-mor), (A0711:2-(mor-OC)-mor), (A0712:2-F<sub>3</sub>C-mor), (A0713:2-oxo-mor), (A0714:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-mor), (A0715:2-HO<sub>3</sub>S-mor), (A0716:2-ttrz-mor), (A0717:2-HOCH<sub>2</sub>-mor), (A0718:2-MeOCH<sub>2</sub>-mor), (A0719:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-mor), (A0720:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-mor), (A0721:2-(ciano-CH<sub>2</sub>)-mor), (A0722:3-HO<sub>2</sub>C-mor), (A0723:3-H<sub>2</sub>NOC-mor), (A0724:3-ciano-mor), (A0725:3-MeHNOC-mor), (A0726:3-Me<sub>2</sub>NOC-mor), (A0727:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-mor), (A0728:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-</p>

(HNOC)-mor), (A0729:3-(mor-OC)-mor), (A0730:3-F<sub>3</sub>C-mor), (A0731:3-oxo-mor), (A0732:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-mor), (A0733:3-HO<sub>3</sub>S-mor), (A0734:3-ttrz-mor), (A0735:3-HOCH<sub>2</sub>-mor), (A0736:3-MeOCH<sub>2</sub>-mor), (A0737:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-mor), (A0738:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-mor), (A0739:3-(ciano-CH<sub>2</sub>)-mor), (A0740:2-HO<sub>2</sub>C-tmor), (A0741:2-H<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0742:2-ciano-tmor), (A0743:2-MeHNOC-tmor), (A0744:2-Me<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0745:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-tmor), (A0746:2-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-tmor), (A0747:2-(mor-OC)-tmor), (A0748:2-F<sub>3</sub>C-tmor), (A0749:2-oxo-tmor), (A0750:2-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-tmor), (A0751:2-HO<sub>3</sub>S-tmor), (A0752:2-ttrz-tmor), (A0753:2-HOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0754:2-MeOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0755:2-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-tmor), (A0756:2-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-tmor), (A0757:2-(ciano-CH<sub>2</sub>)-tmor), (A0758:3-HO<sub>2</sub>C-tmor), (A0759:3-H<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0760:3-ciano-tmor), (A0761:3-MeHNOC-tmor), (A0762:3-Me<sub>2</sub>NOC-tmor), (A0763:3-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-tmor), (A0764:3=(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-tmor), (A0765:3-(mor-OC)-tmor), (A0766:3-F<sub>3</sub>C-tmor), (A0767:3-oxo-tmor), (A0768:3-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-tmor), (A0769:3-HO<sub>3</sub>S-tmor), (A0770:3-ttrz-tmor), (A0771:3-HOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0772:3-MeOCH<sub>2</sub>-tmor), (A0773:3-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-tmor), (A0774:3-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-tmor), (A0775:3-(ciano-CH<sub>2</sub>)-tmor), (A0776:1-oxido-tmor), (A0777:1,1-dioxido-tmor), (A0778:4-HO-cHex), (A0779:4-MeO-cHex), (A0780:4-HO<sub>2</sub>C-cHex), (A0781:4-H<sub>2</sub>NOC-cHex), (A0782:4-ciano-cHex), (A0783:4-MeHNOC-cHex), (A0784:4-Me<sub>2</sub>NOC-cHex), (A0785:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-cHex), (A0786:4-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-cHex), (A0787:4-(mor-OC)-cHex), (A0788:4-F<sub>3</sub>C-cHex), (A0789:4-F-cHex), (A0790:4-oxo-cHex), (A0791:4-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-cHex), (A0792:4-HO<sub>3</sub>S-cHex), (A0793:4-ttrz-cHex), (A0794:4-HOCH<sub>2</sub>-cHex), (A0795:4-MeOCH<sub>2</sub>-cHex), (A0796:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-cHex), (A0797:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-cHex), (A0798:4-(ciano-CH<sub>2</sub>)-cHex), (A0799:4-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>O-cHex), (A0800:4-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>O-cHex), (A0801:1-H<sub>2</sub>NOC-piperidin-4-il), (A0802:1-MeHNOC-piperidin-4-il), (A0803:1-Me<sub>2</sub>NOC-P]peridin-4-il), (A0804:1-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(HNOC))-piperidin-4-il), (A0805:1-(MeO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(HNOC))-piperidin-4-il), (A0806:1-(mor-OC)-piperidin-4-il), (A0807:1-F<sub>3</sub>C-piperidin-4-il), (A0808:1-H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-piperidin-4-il), (A0809:1-EtO<sub>2</sub>C-piperidin-4-il), (A0810:1-HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-piperidin-4-il), (A0811:1-H<sub>2</sub>NOCCH<sub>2</sub>-piperidin-4-il), (A0812:1-(ciano-CH<sub>2</sub>)-piperidin-4-il), (A0813:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pipe), (A0814:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pipe), (A0815:2-ciano-4-HO-pipe), (A0816:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pipe), (A0817:3-HO-4-HO-pipe), (A0818:3-MeO-4-HO-pipe), (A0819:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pipe), (A0820:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pipe), (A0821:3-ciano-4-HO-pipe), (A0822:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pipe), (A0823:4-HO-4-HO-pipe), (A0824:4-MeO-4-HO-pipe), (A0825:4-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pipe), (A0826:4-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pipe), (A0827:4-ciano-4-HO-pipe), (A0828:2-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pipe), (A0829:2-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pipe), (A0830:2-ciano-4-MeO-pipe), (A0831:2-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pipe), (A0832:3-HO-4-MeO-pipe), (A0833:3-MeO-4-MeO-pipe), (A0834:3-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pipe), (A0835:3-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pipe), (A0836:3-ciano-4-MeO-pipe), (A0837:3-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pipe), (A0838:4-HO-4-MeO-pipe), (A0839:4-MeO-4-MeO-pipe), (A0840:4-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pipe), (A0841:4-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pipe), (A0842:4-ciano-4-MeO-pipe), (A0843:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0844:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0845:2-ciano-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0846:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0847:3-HO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0848:3-MeO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0849:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0850:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0851:3-ciano-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0852:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0853:4-HO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0854:4-MeO-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0855:4-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0856:4-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0857:4-ciano-4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A0858:2-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0859:2-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0860:2-ciano-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0861:2-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0862:3-HO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0863:3-MeO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0864:3-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0865:3-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0866:3-ciano-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0867:3=HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0868:4-HO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0869:4-MeO-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0870:4-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0871:4-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0872:4-ciano-4-H<sub>2</sub>NOC-pipe), (A0873:2-HO<sub>2</sub>C-4-ciano-pipe), (A0874:2-H<sub>2</sub>NOC-4-ciano-pipe), (A0875:2-ciano-4-ciano-pipe), (A0876:2-HOCH<sub>2</sub>-4-ciano-pipe), (A0877:3-HO-4-ciano-pipe), (A0878:3-MeO-4-ciano-pipe), (A0879:3-HO<sub>2</sub>C-4-ciano-pipe), (A0880:3-H<sub>2</sub>NOC-4-ciano-pipe), (A0881:3-ciano-4-ciano-pipe), (A0882:3-HOCH<sub>2</sub>-4-ciano-pipe), (A0883:4-HO-4-ciano-pipe), (A0884:4-MeO-4-ciano-pipe), (A0885:4-HO<sub>2</sub>C-4-ciano-pipe), (A0886:4-H<sub>2</sub>NOC-4-ciano-pipe), (A0887:4-ciano-4-ciano-pipe), (A0888:2-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0889:2-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0890:2-ciano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0891:2-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0892:3-HO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0893:3-MeO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0894:3-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0895:3-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0896:3-ciano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0897:3-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0898:4-HO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0899:4-MeO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0900:4-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0901:4-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0902:4-ciano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pipe), (A0903:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pyrr), (A0904:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pyrr), (A0905:2-ciano-4-HO-pyrr), (A0906:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pyrr), (A0907:3-HO-4-HO-pyrr), (A0908:3-MeO-4-HO-pyrr), (A0909:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO-pyrr), (A0910:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO-pyrr), (A0911:3-ciano-4-HO-pyrr), (A0912:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO-pyrr), (A0913:2-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pyrr), (A0914:2-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pyrr), (A0915:2-ciano-4-MeO-pyrr), (A0916:2-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pyrr), (A0917:3-HO-4-MeO-pyrr), (A0918:3-MeO-4-MeO-pyrr), (A0919:3-HO<sub>2</sub>C-4-MeO-pyrr), (A0920:3-H<sub>2</sub>NOC-4-MeO-pyrr), (A0921:3-ciano-4-MeO-pyrr), (A0922:3-HOCH<sub>2</sub>-4-MeO-pyrr), (A0923:2-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0924:2-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0925:2-ciano-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0926:2-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0927:3-HO-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0928:3-MeO-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0929:3-HO<sub>2</sub>C-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0930:3-H<sub>2</sub>NOC-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0931:3-ciano-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0932:3-HOCH<sub>2</sub>-4-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0933:2-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0934:2-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0935:2-ciano-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0936:2-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0937:3-HO-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0938:3-MeO-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0939:3-HO<sub>2</sub>C-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0940:3-H<sub>2</sub>NOC-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0941:3-ciano-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0942:3-HOCH<sub>2</sub>-4-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0943:2-HO<sub>2</sub>C-4-ciano-pyrr), (A0944:2-H<sub>2</sub>NOC-4-ciano-pyrr), (A0945:2-ciano-4-ciano-pyrr), (A0946:2-HOCH<sub>2</sub>-4-ciano-pyrr), (A0947:3-HO-4-ciano-pyrr), (A0948:3-MeO-4-ciano-pyrr), (A0949:3-HO<sub>2</sub>C-4-ciano-pyrr), (A0950:3-H<sub>2</sub>NOC-4-ciano-pyrr), (A0951:3-ciano-4-ciano-pyrr), (A0952:3-HOCH<sub>2</sub>-4-ciano-pyrr), (A0953:2-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0954:2-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0955:2-ciano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0956:2-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0957:3-HO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0958:3-MeO-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0959:3-HO<sub>2</sub>C-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0960:3-H<sub>2</sub>NOC-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0961:3-ciano-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0962:3-HOCH<sub>2</sub>-4-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A0963:2-HO<sub>2</sub>C-3-HO-pyrr), (A0964:2-H<sub>2</sub>NOC-3-HO-pyrr), (A0965:2-ciano-3-HO-pyrr), (A0966:2-HOCH<sub>2</sub>-3-HO-pyrr), (A0967:3-HO-3-HO-pyrr), (A0968:3-MeO-3-HO-pyrr), (A0969:3-HO<sub>2</sub>C-3-HO-pyrr), (A0970:3-H<sub>2</sub>NOC-3-HO-pyrr), (A0971:3-ciano-3-HO-pyrr), (A0972:2-HO<sub>2</sub>C-3-MeO-pyrr), (A0973:2-H<sub>2</sub>NOC-3-MeO-pyrr), (A0974:2-ciano-3-MeO-pyrr), (A0975:2-HOCH<sub>2</sub>-3-MeO-pyrr), (A0976:3-HO-3-MeO-pyrr), (A0977:3-MeO-3-MeO-pyrr), (A0978:3-HO<sub>2</sub>C-3-MeO-pyrr),

(A0979:3-H<sub>2</sub>NOC-3-MeO-pyrr), (A0980:3-ciano-3-MeO-pyrr), (A0981:2-HO<sub>2</sub>C-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0982:2-H<sub>2</sub>NOC-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0983:2-ciano-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0984:2-HOCH<sub>2</sub>-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0985:3-HO-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0986:3-MeO-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0987:3-HO<sub>2</sub>C-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0988:3-H<sub>2</sub>NOC-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0989:3-ciano-3-HO<sub>2</sub>C-pyrr), (A0990:2-HO<sub>2</sub>C-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0991:2-H<sub>2</sub>NOC-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0992:2-ciano-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0993:2-HOCH<sub>2</sub>-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0994:3-HO-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0995:3-MeO-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0996:3-HO<sub>2</sub>C-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0997:3-H<sub>2</sub>NOC-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0998:3-ciano-3-H<sub>2</sub>NOC-pyrr), (A0999:2-HO<sub>2</sub>C-3-ciano-pyrr), (A1000:2-H<sub>2</sub>NOC-3-ciano-pyrr), (A1001:2-ciano-3-ciano-pyrr), (A1002:2-HOCH<sub>2</sub>-3-ciano-pyrr), (A1003:3-HO-3-ciano-pyrr), (A1004:3-MeO-3-ciano-pyrr), (A1005:3-HO<sub>2</sub>C-3-ciano-pyrr), (A1006:3-H<sub>2</sub>NOC-3-ciano-pyrr), (A1007:3-ciano-3-ciano-pyrr), (A1008:2-HO<sub>2</sub>C-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1009:2-H<sub>2</sub>NOC-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1010:2-ciano-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1011:2-HOCH<sub>2</sub>-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1012:3-HO-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1013:3-MeO-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1014:3-HO<sub>2</sub>C-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1015:3-H<sub>2</sub>NOC-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1016:3-ciano-3-(HOCH<sub>2</sub>)-pyrr), (A1017:8-azaspiro[4.5]dec-8-il), (A1018:1-oxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il), (A1019:2'-oxo-(piperidin-4-espiro-3'-pirrolidin)-1-ilo), (A1020:1'-metil-2'-oxo-(piperidin-4-espiro-3'-pirrolidin)-1-ilo), (A1021:1-fenil-4-oxo-1,3,8-triazaespiro[4.5]dec-8-ilo), (A1022:(piperidin-4-espiro-5'-hidantoin)-1-ilo), (A1023:(1,3-dihidroisobenzofuran-1-espiro-4'-piperidin)-1'-ilo), (A1024:3-oxo-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-espiro-4'-piperidin)-1'-ilo).

(Tabla 27)

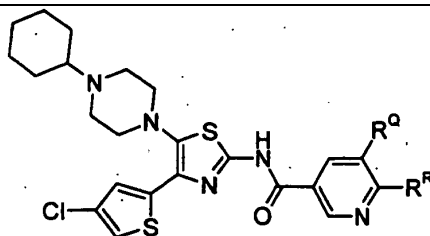


(No:R<sup>N</sup>,R<sup>O</sup>,R<sup>P</sup>)=

(A1025:H,HO,H), (A1026:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1027:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1028:H,4-HO-pipe,H), (A1029:H,3-HO-pyrr,H), (A1030:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1031:H,4-(ciano)-pipe,H), (A1032:H,4-Ac-pipa,H), (A1033:H,3-oxo-pipa,H), (A1034:F,HO,H), (A1035:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1036:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1037:F,4-HO-pipe,H), (A1038:F,3-HO-pyrr,H), (A1039:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1040:F,4-(ciano)-pipe,H), (A1041:F,4-Ac-pipa,H), (A1042:F,3-oxo-pipa,H), (A1043:F,HO,F), (A1044:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,F), (A1045:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,F), (A1046:F,4-HO-pipe,F), (A1047:F,3-HO-pyrr,F), (A1048:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,F), (A1049:F,4-(ciano)-pipe,F), (A1050:F,4-Ac-pipa,F), (A1051:F,3-oxo-pipa,F), (A1052:F,HO,Cl), (A1053:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Cl), (A1054:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Cl), (A1055:F,4-HO-pipe,Cl), (A1056:F,3-HO-pyrr,Cl), (A1057:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Cl), (A1058:F,4-(ciano)-pipe,Cl), (A1059:F,4-Ac-pipa,Cl), (A1060:F,3-oxo-pipa,Cl), (A1061:F,HO,Br), (A1062:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Br), (A1063:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Br), (A1064:F,4-HO-pipe,Br), (A1065:F,3-HO-pyrr,Br), (A1066:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Br), (A1067:F,4-(ciano)-pipe,Br), (A1068:F,4-Ac-pipa,Br), (A1069:F,3-oxo-pipa,Br), (A1070:F,HO,Me), (A1071:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Me), (A1072:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Me), (A1073:F,4-HO-pipe,Me), (A1074:F,3-HO-pyrr,Me), (A1075:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Me), (A1076:F,4-(ciano)-pipe,Me), (A1077:F,4-Ac-pipa,Me), (A1078:F,3-oxo-pipa,Me), (A1079:F,HO,HO), (A1080:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,HO), (A1081:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,HO), (A1082:F,4-HO-pipe,HO), (A1083:F,3-HO-pyrr,HO), (A1084:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,HO), (A1085:F,4-(ciano)-pipe,HO), (A1086:F,4-Ac-pipa,HO), (A1087:F,3-oxo-pipa,HO), (A1088:F,HO,MeO), (A1089:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,MeO), (A1090:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,MeO), (A1091:F,4-HO-pipe,MeO), (A1092:F,3-HO-pyrr,MeO), (A1093:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,MeO), (A1094:F,4-(ciano)-pipe,MeO), (A1095:F,4-Ac-pipa,MeO), (A1096:F,3-oxo-pipa,MeO), (A1097:Cl,HO,Cl), (A1098:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Cl), (A1099:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Cl), (A1100:Cl,4-HO-pipe,Cl), (A1101:Cl,3-HO-pyrr,Cl), (A1102:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Cl), (A1103:Cl,4-(ciano)-pipe,Cl), (A1104:Cl,4-Ac-pipa,Cl), (A1105:Cl,3-oxo-pipa,Cl), (A1106:Cl,HO,Br), (A1107:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Br), (A1108:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Br), (A1109:Cl,4-HO-pipe,Br), (A1110:Cl,3-HO-pyrr,Br), (A1111:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Br), (A1112:Cl,4-(ciano)-pipe,Br), (A1113:Cl,4-Ac-pipa,Br), (A1114:Cl,3-oxo-pipa,Br), (A1115:Cl,HO,Me), (A1116:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,Me), (A1117:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,Me), (A1118:Cl,4-HO-pipe,Me), (A1119:Cl,3-HO-pyrr,Me), (A1120:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,Me), (A1121:Cl,4-(ciano)-pipe,Me), (A1122:Cl,4-Ac-pipa,Me), (A1123:Cl,3-oxo-pipa,Me), (A1124:Cl,HO,HO), (A1125:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,HO), (A1126:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,HO), (A1127:Cl,4-HO-pipe,HO), (A1128:Cl,3-HO-pyrr,HO), (A1129:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,HO), (A1130:Cl,4-(ciano)-pipe,HO), (A1131:Cl,4-Ac-pipa,HO), (A1132:Cl,3-oxo-pipa,HO), (A1133:Cl,HO,MeO), (A1134:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,MeO), (A1135:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,MeO), (A1136:Cl,4-HO-pipe,MeO), (A1137:Cl,3-HO-pyrr,MeO), (A1138:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,MeO), (A1139:Cl,4-(ciano)-pipe,MeO), (A1140:Cl,4-Ac-pipa,MeO), (A1141:Cl,3-oxo-pipa,MeO), (A1142:Br,HO,H), (A1143:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1144:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1145:Br,4-HO-pipe,H), (A1146:Br,3-HO-pyrr,H), (A1147:Br,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1148:Br,4-(ciano)-pipe,H), (A1149:Br,4-Ac-pipa,H), (A1150:Br,3-oxo-pipa,H), (A1151:Me,HO,H), (A1152:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1153:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1154:Me,4-HO-pipe,H), (A1155:Me,3-HO-pyrr,H), (A1156:Me,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1157:Me,4-(ciano)-pipe,H), (A1158:Me,4-Ac-pipa,H), (A1159:Me,3-oxo-pipa,H), (A1160:HO,HO,H), (A1161:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1162:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1163:HO,4-HO-pipe,H), (A1164:HO,3-HO-pyrr,H), (A1165:HO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1166:HO,4-(ciano)-pipe,H), (A1167:HO,4-Ac-pipa,H), (A1168:HO,3-oxo-pipa,H), (A1169:MeO,HO,H), (A1170:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1171:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1172:MeO,4-HO-

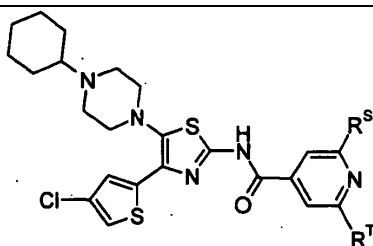
pipe,H), (A1173:MeO,3-HO-pyrr,H), (A1174:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1175:MeO,4-(ciano)-pipe,H), (A1176:MeO,4-Ac-pipa,H), (A1177:MeO,3-oxo-pipa,H), (A1178:H,H,HO), (A1179:H,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1180:H,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1181:H,H,4-HO-pipe), (A1182:H,H,3-HO-pyrr), (A1183:H,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1184:H,H,4-(ciano)-pipe), (A1185:H,H,4-Ac-pipa), (A1186:H,H,3-oxo-pipa), (A1187:F,H,HO), (A1188:F,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1189:F,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1190:F,H,4-HO-pipe), (A1191:F,H,3-HO-pyrr), (A1192:F,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1193:F,H,4-(ciano)-pipe), (A1194:F,H,4-Ac-pipa), (A1195:F,H,3-oxo-pipa), (A1196:Cl,H,HO), (A1197:Cl,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1198:Cl,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1199:Cl,H,4-HO-pipe), (A1200:Cl,H,3-HO-pyrr), (A1201:Cl,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1202:Cl,H,4-(ciano)-pipe), (A1203:Cl,H,4-Ac-pipa), (A1204:Cl,H,3-oxo-pipa), (A1205:Br,H,HO), (A1206:Br,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1207:Br,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1208:Br,H,4-HO-pipe), (A1209:Br,H,3-HO-pyrr), (A1210:Br,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1211:Br,H,4-(ciano)-pipe), (A1212:Br,H,4-Ac-pipa), (A1213:Br,H,3-oxo-pipa), (A1214:Me,H,HO), (A1215:Me,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1216:Me,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1217:Me,H,4-HO-pipe), (A1218:Me,H,3-HO-pyrr), (A1219:Me,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1220:Me,H,4-(ciano)-pipe), (A1221:Me,H,4-Ac-pipa), (A1222:Me,H,3-oxo-pipa), (A1223:HO,H,HO), (A1224:HO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1225:HO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1226:HO,H,4-HO-pipe), (A1227:HO,H,3-HO-pyrr), (A1228:HO,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1229:HO,H,4-(ciano)-pipe), (A1230:HO,H,4-Ac-pipa), (A1231:HO,H,3-oxo-pipa), (A1232:MeO,H,HO), (A1233:MeO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1234:MeO,H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1235:MeO,H,4-HO-pipe), (A1236:MeO,H,3-HO-pyrr), (A1237:MeO,H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1238:MeO,H,4-(ciano)-pipe), (A1239:MeO,H,4-Ac-pipa), (A1240:MeO,H,3-oxo-pipa).

(Tabla 28)

(No: R<sup>Q</sup>, R<sup>R</sup>)=

(A1241:H,HO), (A1242:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1243:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1244:H,4-HO-pipe), (A1245:H,3-HO-pyrr), (A1246:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1247:H,4-(ciano)-pipe), (A1248:H,4-Ac-pipa), (A1249:H,3-oxo-pipa), (A1250:F,HO), (A1251:F;HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1252:F,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1253:F,4-HO-pipe), (A1254:F,3-HO-pyrr), (A1255:F,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1256:F,4-(ciano)-pipe), (A1257:F,4-Ac-pipa), (A1258:F,3-oxo-pipa), (A1259:Br,HO), (A1260:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1261:Br,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1262:Br,4-HO-pipe), (A1263:Br,3-HO-pyrr), (A1264:Br,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1265:Br,4-(ciano)-pipe), (A1266:Br,4-Ac-pipa), (A1267:Br,3-oxo-pipa), (A1268:Me,HO), (A1269:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1270:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1271:Me,4-HO-pipe), (A1272:Me,3-HO-pyrr), (A1273:Me,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1274:Me,4-(ciano)-pipe), (A1275:Me,4-Ac-pipa), (A1276:Me,3-oxo-pipa), (A1277:HO,HO), (A1278:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1279:HO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1280:HO,4-HO-pipe), (A1281:HO,3-HO-pyrr), (A1282:HO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1283:HO,4-(ciano)-pipe), (A1284:HO,4-Ac-pipa), (A1285:HO,3-oxo-pipa), (A1286:MeO,HO), (A1287:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1288:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1289:MeO,4-HO-pipe), (A1290:MeO,3-HO-pyrr), (A1291:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1292:MeO,4-(ciano)-pipe), (A1293:MeO,4-Ac-pipa), (A1294:MeO,3-oxo-pipa), (A1295:HO,H), (A1296:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O,H), (A1297:HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O,H), (A1298:4-HO-pipe,H), (A1299:3-HO-pyrr,H), (A1300:4-HO<sub>2</sub>C-pipe,H), (A1301:4-(ciano)-pipe,H), (A1302:4-Ac-pipa,H), (A1303:3-oxo-pipa,H).

(Tabla 29)

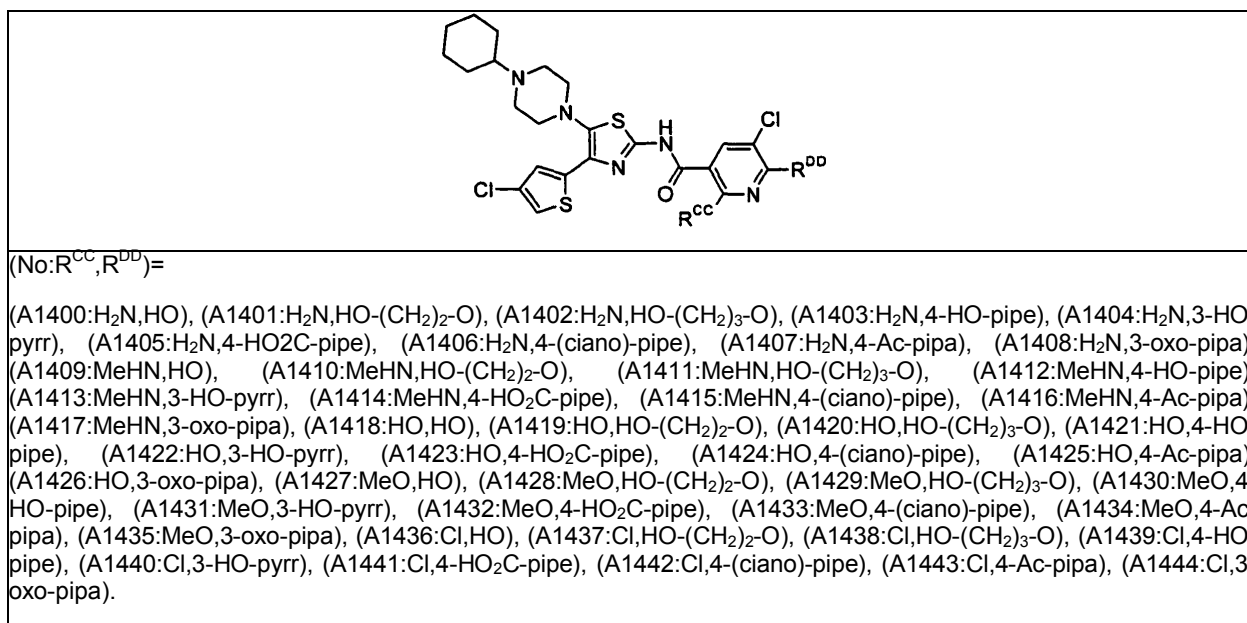
(No: R<sup>S</sup>, R<sup>T</sup>)=

(A1304:H,H), (A1305:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1306:H,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1307:H,4-HO-pipe), (A1308:H,3-HO-pyrr), (A1309:H,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1310:H,4-(ciano)-pipe), (A1311:H,4-Ac-pipa), (A1312:H,3-oxo-pipa), (A1313:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1314:Cl,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1315:Cl,4-HO-pipe), (A1316:Cl,3-HO-pyrr), (A1317:Cl,4-HO<sub>2</sub>C-pipe),

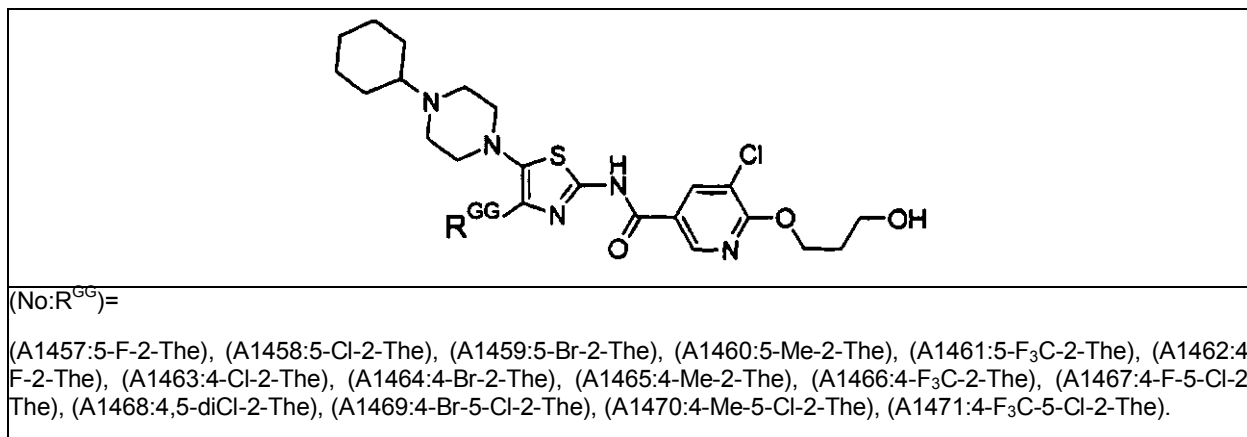


(A1318:Cl,4-(ciano)-pipe), (A1319:Cl,4-Ac-pipa), (A1320:Cl,3-oxo-pipa), (A1321:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1322:Me,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1323:Me,4-HO-pipe), (A1324:Me,3-HO-pyrr), (A1325:Me,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1326:Me,4-(ciano)-pipe), (A1327:Me,4-Ac-pipa), (A1328:Me,3-oxo-pipa), (A1329:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O), (A1330:MeO,HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O), (A1331:MeO,4-HO-pipe), (A1332:MeO,3-HO-pyrr), (A1333:MeO,4-HO<sub>2</sub>C-pipe), (A1334:MeO,4-(ciano)-pipe), (A1335:MeO,4-Ac-pipa), (A1336:MeO,3-oxo-pipa).

(Tabla 31)

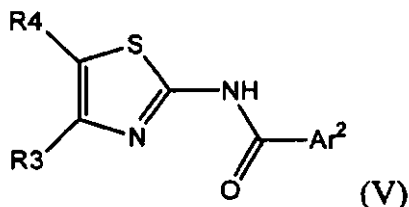


(Tabla 33)



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de 2-acilaminotiazol representado mediante la siguiente Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

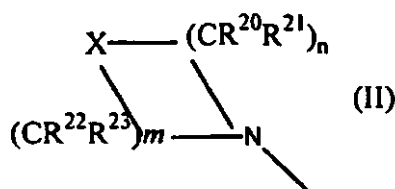


5 en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

Ar<sup>2</sup>: fenilo o piridilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido;

R<sup>3</sup>: tienilo, que puede estar sustituido;

R<sup>4</sup>: un grupo representado por la Fórmula general (II):



10 en la que los símbolos tienen los siguientes significados:

n: es 2;

m: es 2;

CR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> y CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup> pueden ser idénticos o diferentes;

X: un grupo representado por NR<sup>26</sup> o C(R<sup>27</sup>)R<sup>28</sup>; y

15 R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, y R<sup>28</sup>: que pueden ser iguales o diferentes, -H; -OH; -O-alquilo inferior; alquilo inferior opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; arilalquilo opcionalmente sustituido; heterociclo aromático opcionalmente sustituido; alquilo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido; heterociclo no aromático opcionalmente sustituido; alqueno inferior opcionalmente sustituido; alquilideno inferior opcionalmente sustituido; -COOH; -COO-alquilo inferior; -COO-alqueno inferior; -COO-alqueno inferior-arilo; -COO-alqueno inferior-heterociclo aromático; carbamoilo o amino, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en alquilo inferior y cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, o -O-arilo; -NHCO-alquilo inferior; y oxo;

25 en los que alquilo inferior significa alquilos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, alqueno inferior significa alquenos que tienen 2 a 6 átomos de carbono, alquilideno inferior significa alquilidenos que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y alqueno inferior significa alquenos que tienen 1 a 6 átomos de carbono.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es tienilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, que pueden ser idénticos o diferentes.

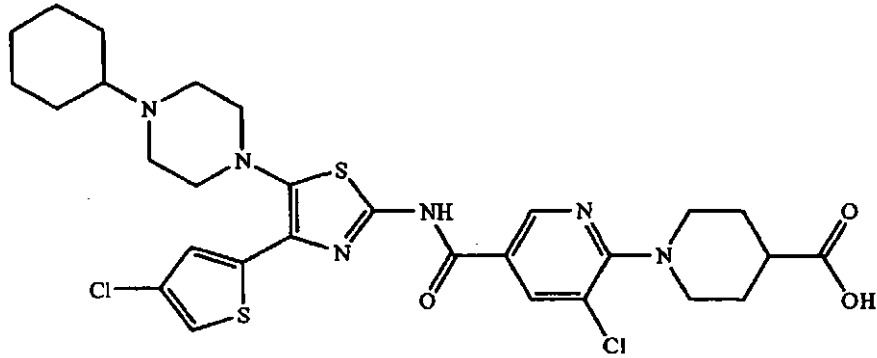
30 3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R<sup>4</sup> es 4-(piperidin-1-il)piperidin-1-ilo, 4-propilpiperidin-1-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-1-ilo, o 4-propilpiperazin-1-ilo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo que está no sustituido en las posiciones 2 a 6, sustituido con -H, -F, -Cl, o -Br en la posición 3, sustituido con -F, -Cl, o -Br en la posición 5, y sustituido en la posición 4; o piridin-3-ilo que está no sustituido en las posiciones 2 y 4, sustituido con -F, -Cl, o -Br en la posición 5, y sustituido en la posición 6.

35 5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Ar<sup>2</sup> es fenilo que está sustituido en la posición 4 con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -O-R<sup>y</sup>, -NH-R<sup>y</sup>, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido; o piridin-3-ilo que está sustituido en la posición 6 con un grupo seleccionado del grupo que

5 consiste en  $-O-R^Y$ ,  $-NH-R^Y$ , piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido y piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido, en los que  $R^Y$  es alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en  $-OH$ ,  $-O$ -alquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores,  $-CO_2H$ ,  $-CO$ -alquilo inferior, carbamoilo que puede estar sustituido con uno o dos alquilos inferiores, ciano, arilo, heterociclo aromático, heterociclo no aromático y halógeno.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la estructura:



7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de maleato.

10 8. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que la composición farmacéutica se formula para administración oral.

15 10. La composición farmacéutica según las reivindicaciones 8 ó 9, para uso en un método de tratamiento o prevención de trombocitopenia.