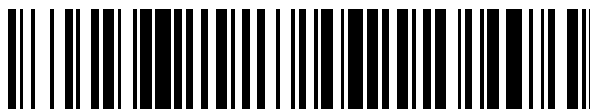


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 196**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

C07D 473/30 (2006.01)

C07D 473/36 (2006.01)

C07D 473/40 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2008** **E 08740471 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 2143724**

54 Título: **Derivado de anillo condensado nitrogenado, composiciones farmacéuticas que lo contienen, y su uso con fines médicos**

30 Prioridad:

18.04.2007 JP 2007108926

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

03.02.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YONEKUBO, SHIGERU;
MIYAGI, TAKASHI;
OHNO, KOHSUKE;
KAMBARA, MIKIE y
FUSHIMI, NOBUHIKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 441 196 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 anillo condensado nitrogenado, composiciones farmacéuticas que lo contienen, y su uso con fines médicos

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno.

Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno o sus sales farmacéuticamente aceptables, y las composiciones farmacéuticas que los contienen, que tienen una actividad antagonista contra la hormona liberadora de gonadotropina y se puede utilizar para la prevención o tratamiento de una enfermedad hormono-dependiente, tal como, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna, histeriomioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual o dismenorrea.

Antecedente de la técnica

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, o también denominada hormona liberadora de la hormona luteinizante: LHRH de aquí en adelante denominada como "GnRH") es un péptido que consiste en 10 aminoácidos: pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂, que se segrega en el hipotálamo. La GnRH que se segrega a la vena porta hipofisaria promueve la producción y secreción de las hormonas gonadotropinas de la hipófisis anterior, hormona luteinizante: LH, y hormona foliculoestimulante: FSH, por activación de los receptores que se considera que existen en el lóbulo anterior de la hipófisis: receptores GnRH. Estas gonadotropinas afectan a las gónadas, ovarios y testículos, para producir el crecimiento folicular, la ovulación y la luteinización y la espermatogénesis y también promueven la producción y secreción de hormonas sexuales tales como estrógenos, progesterona y andrógenos (véase la referencia no patente 1). En consecuencia, los antagonistas al actuar específica y selectivamente sobre los receptores GnRH deberían controlar las actividades de GnRH y controlar la producción y secreción de gonadotropinas y hormonas sexuales, y por tanto, es de esperar que sean útiles como agentes para la prevención o tratamiento de las enfermedades hormono-dependientes.

Como agentes que inhiben la función del receptor GnRH, se han utilizado los superagonistas del receptor (de aquí en adelante denominados como "superagonistas GnRH") como agentes para el tratamiento de enfermedades hormono-dependientes tales como, por ejemplo, cáncer prostático, cáncer de mama y endometriosis. Los superagonistas de GnRH se unen a los receptores GnRH y ejercen inicialmente un efecto estimulante temporal de la secreción de gonadotropinas también llamado "fenómeno flare-up", que después suprime la función al producirse la depleción de gonadotropina y la regulación negativa del receptor GnRH y supresión. Por lo tanto, los superagonistas del receptor tienen el problema de que la enfermedad se exacerba transitoriamente por la secreción de gonadotropinas promovida inicialmente. Por otra parte, el mecanismo de supresión del receptor de GnRH por los antagonistas (de aquí en adelante denominados como "antagonistas GnRH") es una inhibición de las uniones a los receptores GnRH y por tanto se esperaría que ejercieran efectos de supresión rápidamente sin secreción de gonadotropina. En estos años se han desarrollado, antagonistas peptídicos de GnRH como antagonistas GnRH, tales como abarelix y centorelix y se han utilizado para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer prostático, e infertilidad. Sin embargo, debido a la absorción oral de estos GnRH peptídicos, se tienen que administrar por vía subcutánea o intramuscular. Por tanto, existe el deseo de desarrollar un antagonista GnRH no peptídico que se pueda administrar por vía oral reduciendo de esta manera la reacción local en los sitios de inyección y se puedan ajustar las dosificaciones flexiblemente (véase la referencia no patente 2).

Se han ilustrado varios compuestos derivados condensados de la imidazolidina, como agentes anticáncer en la referencia de patente 1, agentes de control de alimentación en la Patente de referencia 2, anti úlceras gástricas en la referencia no patente 3 y antimicrobianos en la referencia no patente 4, respectivamente. Sin embargo, en ninguna de estas referencias hay una descripción o sugerencia de que un derivado imidazólico condensado de la presente invención tenga una actividad antagonista de GnRH.

El documento WO 97/21704 A1 desvela ciertos compuestos 2-fenil-indol que son útiles como antagonistas de GnRH y como tales pueden ser útiles para el tratamiento de una variedad de afecciones relacionadas con hormonas sexuales y otras, tanto en el hombre como en la mujer.

El documento WO 2006/009734 A1 desvela ciertos 2-(hetero) aril-benzimidazoles que se desvelan como antagonistas del receptor GnRH y como tal se pueden utilizar para tratar ciertas afecciones patológicas dependientes de hormonas sexuales.

Referencia No patente 1: Hyojun seirigaku (Standard Physiology), 5ª Edición,

Referencia No patente 2: Sanka to Fujinka (Obstetric and Gynecology), 2004, Vol.71,

Referencia No patente 3: Mario Bianchi y col. y 4 personas, Eur. J. Med. Chem, Chimica Therapeutica, 1981, Vol.16, N° 4, pp.321-326.

Referencia No patente 4: V.K.Agrawal y col. y 2 personas, Indian Journal of Chemistry, Mayo 1981, Vol.20B, pp.398-400.

Referencia Patente 1: Publicación Internacional N° WO2006/10594 panfleto.

Referencia Patente 2: Publicación Internacional N° WO2005/ 35498 panfleto.

Divulgación de la invención**Objetivos que debe resolver la invención**

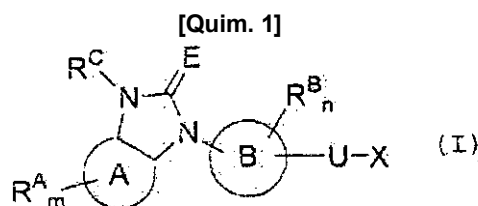
- 5 La presente invención pretende proporcionar un compuesto que tenga una actividad antagonista de GnRH.

Medios para resolver los problemas

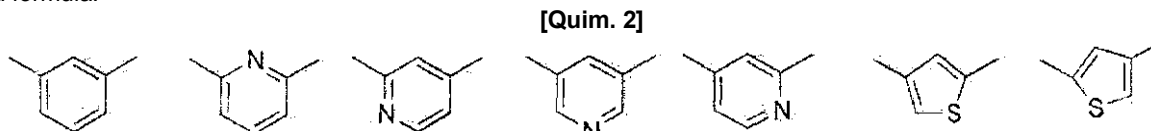
- 10 Los presentes inventores han estudiado seriamente para resolver los problemas anteriores. Como resultado, se encontró que un derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula general (I) ejerce una excelente actividad antagonista de GnRH, formando de esta manera la base de la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a:

- 15 [1] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I):



- 20 donde el anillo A es un anillo piridina o un anillo pirimidina; el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:



- 25 R^A y R^B representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquino inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo hidroxiiminometilo, un grupo (alquilo inferior)sulfonylo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfinilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, $-NW^3W^4$, $-SO_2NW^3W^4$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo hidroxycarbamimidoilo con la condición de que R^B no represente un grupo hidroxycarbamimidoilo;
- 30 R^C representa un átomo de hidrógeno;
- 35 m representa un número entero de 0 a 3 con la condición de que cuando m sea 2 o más, estos R^A pueden ser iguales o diferentes entre sí;
- n representa un número entero de 0 a 2 con la condición de que cuando n es 2, estos R^B pueden ser iguales o diferentes entre sí;
- 40 E representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;
- U representa un enlace sencillo;
- X representa un grupo representado por $-CO-Y$, $-SO_2-Y$, $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$, $-SO_2-L-Y$, $-N(Q)-L-Y$, $-N(Q)-CO-Y$ o $-N(Q)-SO_2-Y$;
- 45 en el que W^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);
- 50 W^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-NW^3W^4$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);
- 55 W^3 y W^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un

sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), -COW⁷, -SO₂W⁸, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), o W³ y W⁴ opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii).

W⁵ y W⁶ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) con la condición de que no sean ambos grupos alcoxi inferiores que puedan tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) al mismo tiempo, o W⁵ y W⁶ opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) ;

W⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), -NW⁹W¹⁰, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);

W⁸ representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), -NW⁹W¹⁰, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii):

W⁹ y W¹⁰ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) con la condición de que no sean ambos grupos alcoxi inferiores que puedan tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) al mismo tiempo, o W⁹ y W¹⁰ opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);

L representa un grupo alquileo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i);

Y representa un grupo representado por Z o $-NW^{11}W^{12}$, donde W^{11} y W^{12} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) o Z , con la condición de que W^{11} y W^{12} no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o W^{11} y W^{12} opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii):

Z representa un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii);

condensado que pueda tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), Q tiene el mismo significado que W^3 y W^4 , pero independientemente de W^3 y W^4 , y con la condición de que Q forma opcionalmente un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) con R^B :

Grupo de sustituyentes (i): un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, -OW²³, -SW²³, -COW²⁴, -NW²⁵W²⁶, -SO₂NW²⁵W²⁶, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B y un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

Grupo de sustituyentes (ii): un átomo de halógeno, un grupo nitró, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquino inferior que puede tener un

grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo;

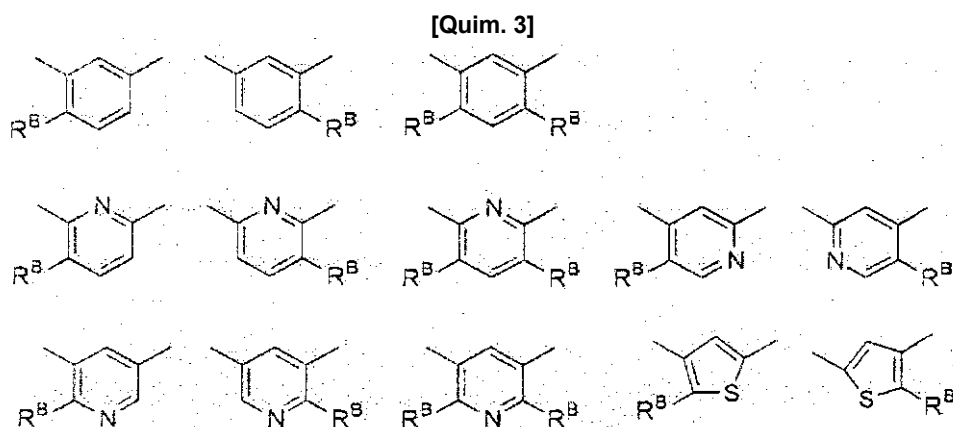
alquilo inferior significa alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo inferior significa alquenilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo inferior significa alquinilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y alquileo inferior significa alquileo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior significa alcoxi opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[2] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el apartado [1] anterior, donde R^A es un grupo hidroxycarbamimidoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[3] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el apartado [1] anterior, donde R^A y R^B son independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquenilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo hidroxiiminometilo, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, NW^3W^4 , $-SO_2NW^3W^4$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) en que W^1 a W^4 tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[4] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el apartado [3] anterior, donde R^A es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, $-NW^3W^4$ o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) en que W^1 a W^4 tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[5] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el apartado [1] anterior, donde n es 1 o 2 y el anillo B es cualquiera de los anillos en los que R^B se enlaza a la posición del anillo B representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[6] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en uno cualquiera de los apartados [1] a [5] anteriores, donde X es un grupo representado por $-CO-Y$, $-SO_2-Y$, $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-C-O-L-Y$, SO_2-L-Y , $-N(Q)-L-Y$ o $-N(Q)-SO_2-Y$ donde L y Q tienen los mismos significados que se definen en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

[7] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en uno cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, donde L es un grupo alquileo C_{1-3} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[8] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en uno cualquiera de los apartados [1] a [7] anteriores, donde z es un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[9] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el apartado [1] anterior, que se selecciona entre el grupo de

5-Carboxi-3-[2-Cloro-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)-fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

3-[5-[N-Acetil-N-(2,3-difluoro-6-metoxibencil)amino]-2-clorofenil]-5-carboxi-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,

- 5-Carboxi-3-[2-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 5-Carboxi-3-{5-[1-(2-clorofenil)-1-metiletiltiol]-2-fluoro-4-metoxifenil}-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 5 5-carboxi-3-{2-cloro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-metiletilsulfonil]fenil}-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-hidroximetil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 3-(2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)fenil)-5-hidroxycarbamimidol-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazol[4,5-b]piridin-2-ona,
 10 9-[2-Cloro-5-[N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl]fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)]-2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 9-{5-[6-(2-Acetilaminoetoxi)-2,3-difluorobenciloxi]-2-clorofenil}-5-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-[4-carboximetoxi-2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi) fenil]-2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 15 9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-(2-hidroximetil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-(2-hidroxietil)acetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-difluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida,
 20 2-[4-(2-Acetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-Amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 25 [10] un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno como se ha descrito en el apartado [1] anterior, que se selecciona entre el grupo de
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 30 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 35 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 40 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxil-N-etilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-difluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 45 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-(5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-{5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)feniloxi}-N-metilacetamida,
 50 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il]fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 55 2-[4-(6-Acetil-2-fluorometil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[4-(6-Acetil-2-fluorometil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 60 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-(4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 65 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,

2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,

2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,

2-4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,

2-[4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,

2-[4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,

2-[4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

[11] una composición farmacéutica que comprende como principio activo un derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno como el que se describe en cualquiera de los puntos [1] a [10] anteriores;

[12] una composición farmacéutica como se describe en el punto [11] anterior, en el que el derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno es un agente para la prevención o tratamiento de una enfermedad dependiente de una hormona sexual seleccionada de entre el grupo que consiste en hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome ovárico poliquístico, lupus eritematoso, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome de colon irritable, cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de mama y tumor hipofisario, y como regulador de la reproducción, anticonceptivo o un agente inductor de ovulación o un agente para la prevención de recurrencia post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales;

[13] Una composición farmacéutica como se describe en el punto [11] anterior, que además comprende al menos un fármaco seleccionado de entre el grupo que consiste en un superagonista GnRH, un agente quimioterapéutico, un antagonista peptídico de GnRH, un inhibidor de reductasa 5 α , un inhibidor del receptor α -adrenérgico, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos adrenales y un agente terapéutico hormonal.

Efectos de la Invención

Como el derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen una excelente actividad antagónica de GnRH, pueden controlar el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y controlar la producción y secreción de gonadotropinas y hormonas sexuales, y como resultado se puede utilizar como un agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades hormonodependientes.

Mejor modo de poner en práctica

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

El término "arilo" significa fenilo o naftilo.

El término "heteroarilo" significa heteroarilo monocíclico que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, tal como, por ejemplo tiazol, oxazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol o furazano, incluyendo un isómero formado cuando un grupo hidroxilo existe en un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno, tal como 1H-piridin-2-ona, 1H-pirimidin-2-ona y 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona. La expresión "anillo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno" significa heteroarilo monocíclico de 6 miembros como se ha mencionado anteriormente que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno en el anillo, y, por Ejemplo, pueden ilustrarse piridina, pirimidina, pirazina y piridazina.

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

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

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

La expresión "alquenilo inferior" significa alquenilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metilalilo.

La expresión "alquinilo inferior" significa alquinilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo o 2-propinilo.

La expresión "(alquilo inferior)sulfonilo" significa sulfonilo sustituido con el alquilo inferior anterior.

La expresión "(alquilo inferior)sulfinilo" significa sulfinilo sustituido con el alquilo inferior inferior.

La expresión "alquilenilo inferior" significa alquilenilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, dimetilmetileno, etilmetileno, metiletileno, propilmetileno, isopropilmetileno, dimetiletileno, butilmetileno, etilmetilmetileno, pentametileno, dietilmetileno,

dimetiltrimetileno, hexametileno o dietiltileno.

La expresión "alquileo C₁₋₃" significa el alquileo inferior anterior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

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

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

El término "heterocicloalquilo" significa heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros que tiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene opcionalmente 1 o 2 grupo oxo, tales como, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, oxopiperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, dioxotiazepanilo, azocanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxazolidinilo, dioxanilo o dioxolanilo. En caso de que tenga un átomo de azufre en el anillo, el átomo de azufre puede estar oxidado.

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

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

La expresión "halo(alquilo inferior)" significa el alquilo inferior anterior sustituido con uno o más de los átomos de halógeno anteriores.

La expresión "(alquilo inferior)tio" significa alquiltio opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo sec-butiltio, un grupo *terc*-butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isopentiltio, un grupo neopentiltio, un grupo *terc*-pentiltio o un grupo hexiltio.

La expresión "(alcoxi inferior)carbonilo" significa un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo sec-butoxycarbonilo, un grupo *terc*-butoxycarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo isopentiloxicarbonilo, un grupo neopentiloxicarbonilo, un grupo *terc*-pentiloxicarbonilo o un grupo hexiloxicarbonilo.

La expresión "acilo inferior" significa acilo carboxílico alifático opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, acilo cicloalquilcarboxílico, acilo heterocicloalquilcarboxílico, acilo arilcarboxílico o acilo heteroarilcarboxílico.

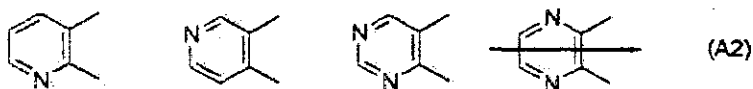
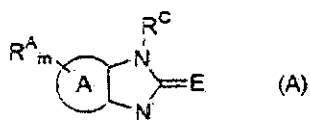
La expresión "(di)(alquilo inferior)carbamóilo" significa carbamóilo mono o disustituido con el alquilo inferior anterior. Dos grupos alquilo inferiores en amino disustituido pueden ser diferente, y los grupos alquilo inferiores pueden enlazarse entre sí para formar un grupo amino cíclico con el átomo de nitrógeno colindante.

La expresión "(di)(alquilo inferior)amino" significa amino mono o disustituido con el alquilo inferior anterior. Dos grupos alquilo inferiores en amino disustituido pueden ser diferentes y los dos grupos alquilo inferior pueden enlazarse entre sí para formar un grupo amino cíclico con el átomo de nitrógeno colindante.

En la fórmula general (I) el anillo A es un anillo piridina, o un anillo pirimidina.

En este caso, un átomo de nitrógeno del anillo A existe preferiblemente en la posición en la que la parte de (A1) en la siguiente fórmula (A) se representa por cualquiera de (A2):

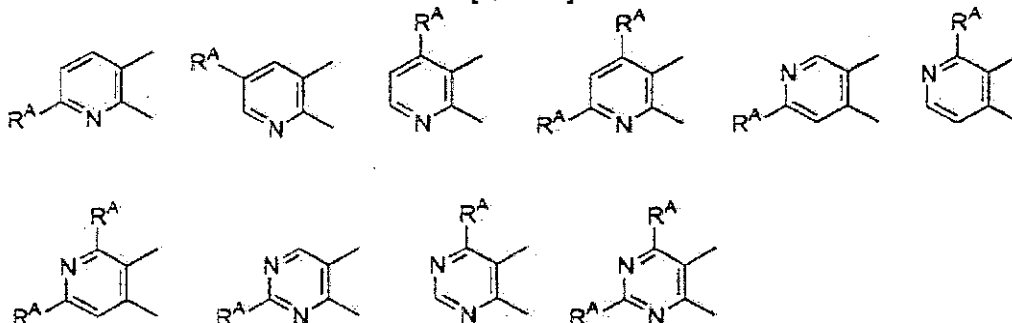
[Quim. 4]



donde en caso de que m sea 2 o más, estos R^A pueden ser iguales o diferentes. En caso de que m sea 1 o 2, se prefiere el anillo A donde R^A existe en la posición en el anillo A representado por la siguiente fórmula:

5

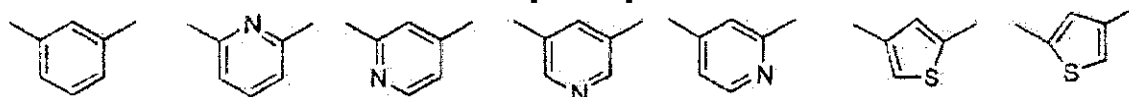
[Quim. 5]



Como R^A , se prefiere un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo opcionalmente sustituido, $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, $-NW^3W^4$, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo hidroxycarbamimidoilo en el que W^1 a W^4 tienen los mismos significados que se han definido en el apartado [1] anterior. En este caso, el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:

10

[Quim. 6]

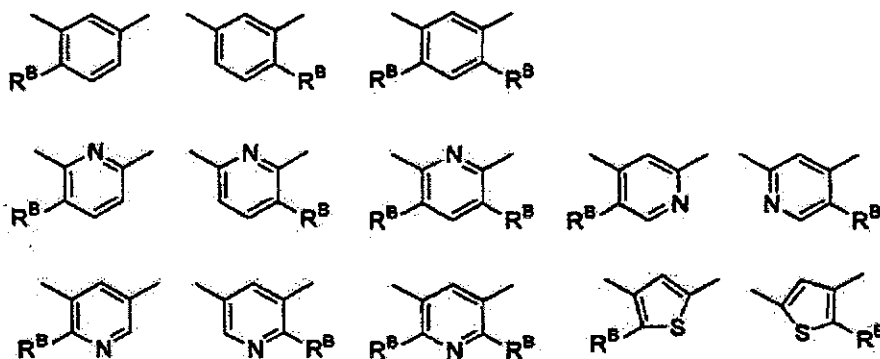


15

donde el enlace de la izquierda representa un enlace con el átomo de nitrógeno del anillo de imidazolina condensado y el enlace de la derecha representa un enlace con U. En caso de que n sea 1 o 2, se prefiere el anillo B donde R^B existe en la posición en el anillo B representado por la siguiente fórmula.

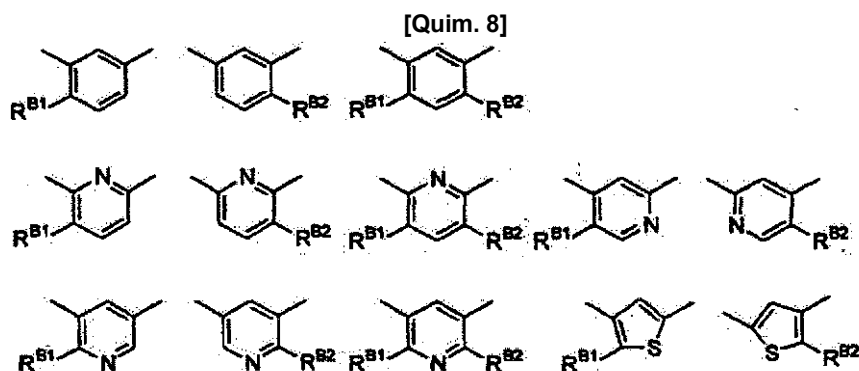
20

[Quim. 7]



Como R^B , se prefieren un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, $-OW^1$ y $-COW^2$ en el que W^1 y W^2 tienen los mismos significados que se han definido en el apartado [1] anterior. En caso de que n sea 2, dos R^B pueden ser iguales o diferentes. Además, en caso de que el anillo B sea un anillo de benceno, un anillo piridina o un anillo tiofeno donde R^B se enlaza en la posición del anillo B representado por la siguiente fórmula:

25



donde el enlace de la izquierda de los enlaces no enlazados a ninguno de R^{B1} ni R^{B2} representa un enlace con el átomo de nitrógeno del anillo de imidazolina condensado y el enlace de la derecha representa un enlace con U, como R^{B1}, se prefiere un átomo de flúor o un átomo de cloro, y como R^{B2}, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, -OW¹ o -COW² en el que W¹ y W² tienen los mismos significados que se han definido en el apartado [1] anterior.

Como R^C, se prefiere un átomo de hidrógeno.

- 10 En la fórmula general (I), se prefiere un enlace sencillo, un grupo metileno o un grupo etileno. Especialmente, se prefieren, respectivamente, (i) cuando U es un enlace sencillo, como X, un grupo representado por -CO-Y, SO₂-Y, -S-L-Y, -O-L-Y, -CO-L-Y, -SO₂-L-Y, -N(Q)-L-Y, -N(Q)-CO-Y o -N(Q)-SO₂-Y donde L, Y y Q tienen los mismos significados que se han definido en el apartado [1] anterior; (ii) cuando U es un grupo metileno, como X, un grupo representado por -Y, -S-Z o -O-Z con la condición de que Y represente -NW¹¹W¹² y W¹¹, W¹² y Z tienen los mismos significados que se han definido en el apartado [1] anterior; y (iii) cuando U es un grupo etileno, como X, -Y con la condición de que Y sea Z, y Z tenga el mismo significado que se ha definido en el apartado [1] anterior.

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

Como Z, se prefiere un grupo arilo opcionalmente sustituido y opcionalmente condensado, un grupo heteroarilo opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido. En este caso, como un sustituyente que puede tener un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido o -OW¹³, donde W¹³ tiene los mismos significados que se han definido anteriormente.

- 25 Como un sustituyente que pueden tener un grupo amino cíclico opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, pueden ilustrarse un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo opcionalmente sustituido, -OW¹³, -SW¹³, -COW¹⁴, -NW¹⁵W¹⁶, -SO₂NW¹⁵W¹⁶, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y pueden existir dos o más grupos iguales o diferentes seleccionados entre estos grupos.

- 35 Como un sustituyente que puede tener un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, pueden ilustrarse un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo opcionalmente sustituido, -OW¹³, -SW¹³, -COW¹⁴, -NW¹⁵W¹⁶, -SO₂NW¹⁵W¹⁶, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B y un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y pueden existir dos o más grupos iguales o diferentes seleccionados entre estos grupos.

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

El W¹³ anterior representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente

seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{14} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior sustituido, $-NW^{17}W^{18}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{15} y W^{16} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, $-COW^{19}$, $-SO_2W^{20}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, o W^{15} y W^{16} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{17} y W^{18} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y con la condición de que W^{17} y W^{18} no sean un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido al mismo tiempo, o W^{17} y W^{18} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{19} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, $-NW^{21}W^{22}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{20} representa un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, $-NW^{21}W^{22}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; y

W^{21} y W^{22} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y con la condición de que W^{21} y W^{22} no sean un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido al mismo tiempo, o W^{21} y W^{22} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B.

Como un sustituyente que pueden tener un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un alquilenio inferior opcionalmente sustituido, un alquiniilo inferior opcionalmente sustituido, un (alquilo inferior)sulfonilo opcionalmente sustituido, un (alquilo inferior)sulfinilo opcionalmente sustituido o un alcoxi inferior opcionalmente sustituido, pueden ilustrarse un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, $-OW^{23}$, $-SW^{23}$, $-COW^{24}$, $-NW^{25}W^{26}$, $-SO_2NW^{25}W^{26}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B y un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y pueden existir dos o más grupos iguales o diferentes seleccionados entre estos grupos.

El W^{23} anterior representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{24} representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, $-NW^{27}W^{28}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

W^{25} y W^{26} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, $-COW^{29}$, $-SO_2W^{30}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente

seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, o W^{25} y W^{26} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;

- 5 W^{27} y W^{28} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo alcoxi inferior que tiene un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B
- 10 o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y con la condición de que W^{27} y W^{28} no sean un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C al mismo tiempo, o W^{27} y W^{28} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;
- 15 W^{29} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, $-NW^{31}W^{32}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;
- 20 W^{30} representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, $-NW^{31}W^{32}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; y W^{31} y W^{32} representan independientemente un
- 25 átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B y con la condición de que W^{31} y W^{32} no sean un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C al mismo tiempo, o W^{31} y W^{32} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B.

35 [Grupo de sustituyentes A]

Un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenoil inferior, un grupo alquinil inferior, un grupo (alquilo inferior)tio, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo amino, un grupo (di)(alquilo inferior)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo.

45 [Grupo de sustituyentes B]

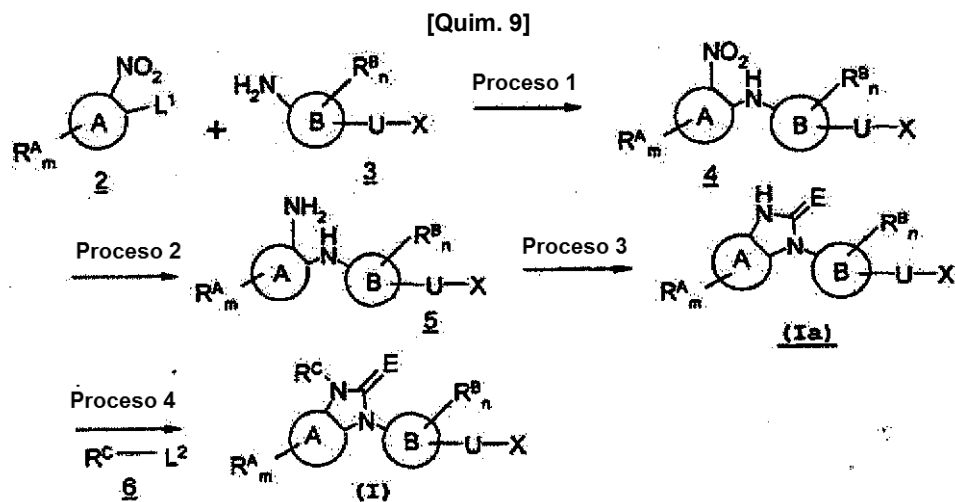
Un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenoil inferior, un grupo alquinil inferior, un grupo (alquilo inferior)tio, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo amino, un grupo (di)(alquilo inferior)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo.

[Grupo de sustituyentes C]

- 55 Un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquilo inferior)tio, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo amino, un grupo (di)(alquilo inferior)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo.

- 60 Un ejemplo de los métodos para preparar un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) de la presente invención se muestra a continuación.

[Método 1]



En la fórmula, L^1 representa un átomo de halógeno o trifluorometanosulfonilo; L^2 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonilo, p-tolueno-sulfonilo o trifluorometanosulfonilo; el anillo A, el anillo B, R^A , R^B , m, n, E, U y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 1

El compuesto de nitró (2) puede convertirse en el compuesto de nitró (4), dejando que reaccione con el compuesto de amina (3) en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona o un disolvente mixto de los mismos, o sin ningún disolvente, en presencia o ausencia de un agente aditivo, tal como, por ejemplo, polvo de cobre en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamida, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, *tert*-butoxido potásico o *tert*-butoxido sódico, normalmente de -78°C a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 3 días.

El compuesto de nitró (2) también puede convertirse en el compuesto de nitró (4), dejando que reaccione con el compuesto de amina (3) en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol, *tert*-butanol, 1,2-dimetoxietano, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetil-acetamida, 1-metil-2-pirrolidona, agua, o un disolvente mixto de los mismos, usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en presencia o ausencia de un ligando, tal como, por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri(*tert*-butil)fosfina, 2-(diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, *tert*-butoxido potásico, *tert*-butoxido sódico, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días.

Proceso 2

El compuesto de diamina (5) puede prepararse reduciendo el grupo nitró del compuesto de nitró (4) con, por ejemplo, un método general de reducción catalítica, o un método de agente reductor. Un método de reducción catalítica puede realizarse, por ejemplo, permitiendo que el compuesto de nitró (4) reaccione en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, agua, un disolvente mixto de los mismos en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono, o polvo de platino-carbono, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día. Un método de agente de reducción puede realizarse, por ejemplo, permitiendo que el compuesto de nitró (4) reaccione en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un agente reductor, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico o hidrosulfito sódico, en presencia o ausencia de un aditivo, tal como, por ejemplo, bromuro de níquel (II), hidróxido sódico o hidróxido potásico normalmente desde refrigeración con hielo, a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 3

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ia) puede prepararse ciclando el compuesto de diamina (5) por un método de ciclación general para formar, por ejemplo, un anillo de imidazolona. Un método de reacción puede realizarse dejando que el compuesto de diamina (5) reaccione en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, metanol, etanol, cloruro de metileno, o un disolvente mixto de los

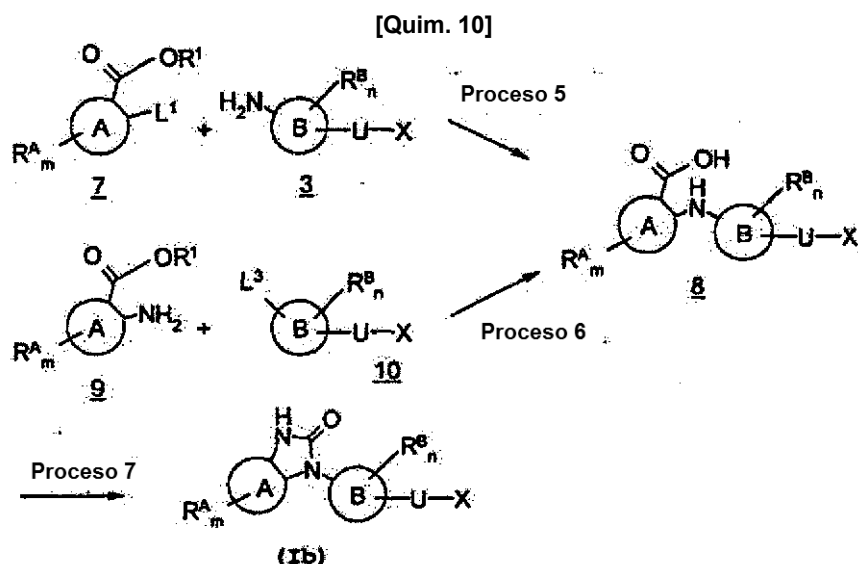
5 mismos, usando, por ejemplo, fosgeno, difosgeno, trifosgeno o 1,1'-carbonildiimidazol cuando E es un átomo de oxígeno; por ejemplo, disulfuro de carbono, o tiofosgeno cuando E un átomo de azufre, en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro sódico, metóxido sódico, etóxido sódico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, normalmente desde refrigeración con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 4

10 Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (I) puede prepararse alquilando un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ia) por un procedimiento general. Puede realizarse una reacción de alquilación, por ejemplo, permitiendo que un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno (Ia) de la presente invención reaccione con un agente de alquilación (6), en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetona o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico, carbonato de cesio o hidruro sódico usando ocasionalmente un aditivo, tal como, por ejemplo, yoduro sódico, normalmente desde refrigeración con hielo, a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

20 Entre los derivados de anillo condensado que contienen nitrógeno representado por la fórmula general (I) de la presente invención, también puede prepararse un compuesto, en el que E es un átomo de oxígeno, por ejemplo, mediante los Métodos 2 a 5.

[Método 2]



25 En la fórmula, R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo arilo; L³ representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o trifluorometanosulfonilo; L¹, el anillo A, el anillo B, R^A, R^B, m, n, U y X tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 5

35 El compuesto (8) puede prepararse sometiendo un compuesto que tiene un grupo saliente y un compuesto de amina a condensación mediante un método general de acoplamiento en condiciones básicas, en presencia de, por ejemplo, paladio. Un método de acoplamiento en condiciones básicas puede realizarse dejando que un compuesto que tiene un grupo saliente (7) reaccione con un compuesto de amina (3), por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, un disolvente mixto de los mismos o sin ningún disolvente, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio, *tert*-butóxido potásico o *tert*-butóxido sódico, opcionalmente usando un aditivo, tal como, por ejemplo, polvo de cobre, normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

45 Un método de acoplamiento en presencia de paladio puede realizarse permitiendo que un compuesto que tiene un grupo saliente (7) reaccione con un compuesto de amina (3), por ejemplo, en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol, *tert*-butanol, 1,2-dimetoxietano, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, agua, o un disolvente mixto de los mismos usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), acetato de paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0),

en presencia o ausencia de un ligando, tal como, por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri(*tert*-butil)fosfina, 2-(diciohexilfosfino)-2'-metilbifenilo o bis(2-difenil-fosfinofenil)éter, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, *tert*-butóxido potásico o *tert*-butóxido sódico, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días.

Proceso 6

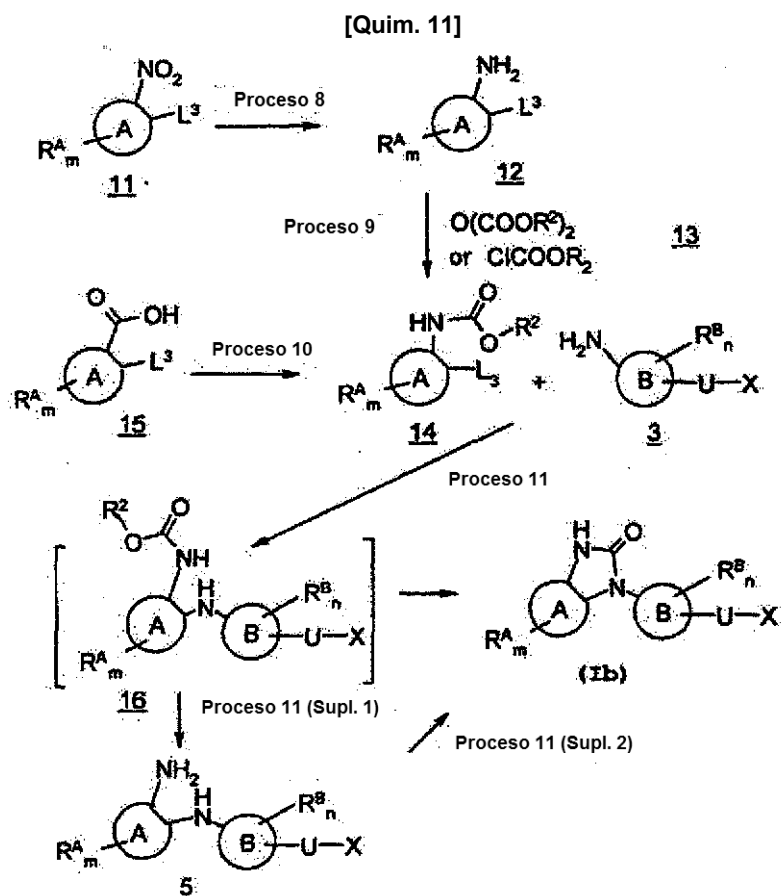
El compuesto (8) también puede prepararse condensando el compuesto de amina (9) y el compuesto que tiene un grupo saliente (10) por un método similar al método de acoplamiento, en presencia de paladio como se ha descrito en el Proceso 5 anterior.

En los Procesos 5 y 6, cuando R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo arilo, el compuesto puede hidrolizarse dejando que reaccione en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, tetrahidrofurano agua, o un disolvente mixto de los mismos, usando una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días para obtener como resultado un grupo carboxi.

Proceso 7

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ib) puede prepararse realizando una reacción de transferencia de Curtius usando el compuesto (8). La reacción de transferencia de Curtius puede realizarse tratando el compuesto (8) en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, o un disolvente mixto de los mismos, usando un reactivo, tal como, por ejemplo, difenilfosforilazida, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina, normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 1 día.

[Método 3]



En la fórmula, R^2 representa un grupo alquilo inferior y el anillo A, el anillo B, R^A , R^B , m, n, U, X y L^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 8

El compuesto de amina (12) puede prepararse reduciendo el compuesto de nitró (11) mediante, por ejemplo, un método general de reducción catalítica, o un método de agente reductor. Un método de reducción catalítica puede realizarse, por ejemplo, tratando el compuesto de nitró (11) en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, ácido acético, agua, un disolvente mixto de los mismos, en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, polvo de paladio-carbono, polvo de platino-carbono, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día. Un método de agente reductor puede realizarse, por ejemplo, tratando el compuesto de nitró (11) en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, agua o un disolvente mixto de los mismos, usando un agente reductor, tal como, por ejemplo, borohidruro sódico o hidrosulfito sódico, en presencia o ausencia de un aditivo, tal como, por ejemplo, bromuro de níquel (II), hidróxido sódico o hidróxido potásico, normalmente desde refrigeración con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 9

El compuesto de carbamato (14) puede prepararse sometiendo el compuesto de amina (12) a una reacción de carbamación. La reacción de carbamación puede realizarse, por ejemplo, dejando que el compuesto de amina (12) reaccione con éster dicarbonato o éster cloroformiato (13) en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, *N,N*-dimetilformamida, 1,4-dioxano, agua o un disolvente mixto de los mismos, en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida de litio, trietilamina, *N,N*-diisopropiletil-amina, piridina, 4-dimetilaminopiridina o hidruro sódico, normalmente de -78 °C a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día. Además, cuando el grupo amino está dicarbamatado, puede obtenerse monocarbamato dejando que el dicarbamato obtenido reaccione, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol o un disolvente mixto de los mismos, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 1 día.

Proceso 10

El compuesto de carbamato (14) también puede prepararse realizando una reacción de transferencia de Curtius usando el compuesto (15). La reacción de transferencia de Curtius puede realizarse tratando el compuesto (15) en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o un disolvente mixto de los mismos, usando un reactivo, tal como, por ejemplo, difenilfosforilazida, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina y un alcohol, por ejemplo, un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o *tert*-butanol, normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 1 día.

Proceso 11

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ib) puede prepararse dejando que el compuesto de carbamato (14) reaccione con el compuesto de amina (3) en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol, *tert*-butanol, 1,2-dimetoxietano, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, agua o un disolvente mixto de los , usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0), acetato de paladio (II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia o ausencia de un ligando, tal como, por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri(*tert*-butil)fosfina, 2-(díciclohexilfosfino)-2'-metilbifenilo o bis(2-difenil-fosfinofenil)éter, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, *tert*-butóxido potásico o *tert*-butóxido sódico, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días.

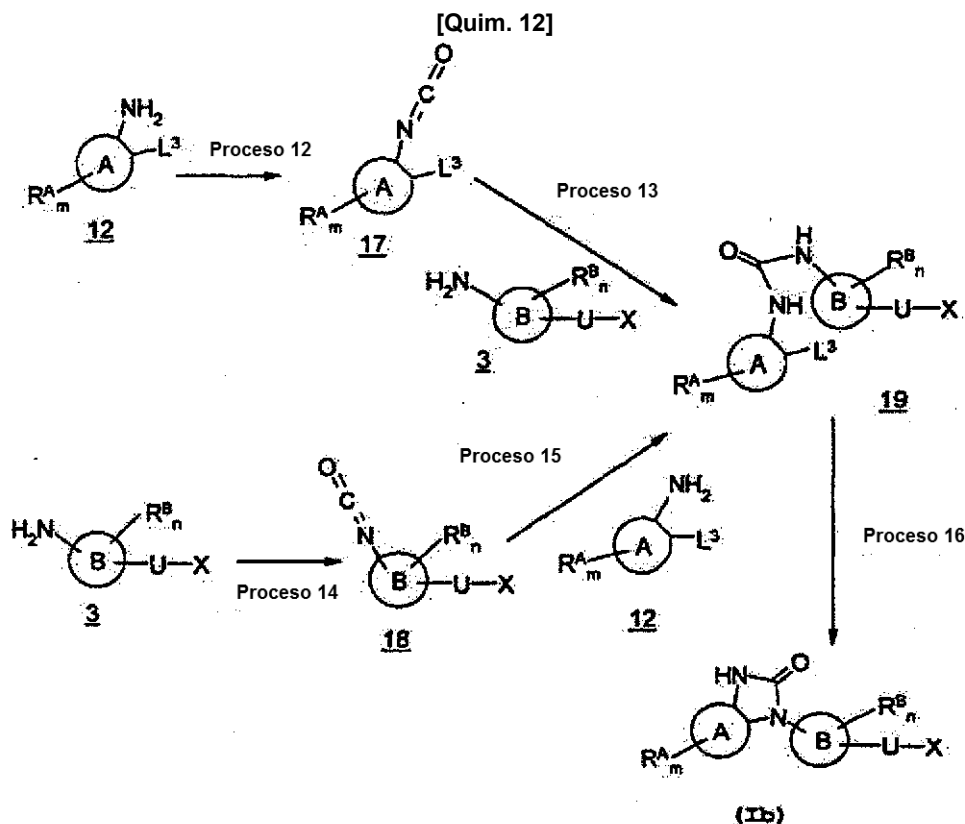
Proceso 11, Suplemento 1

En el Proceso 11, cuando se obtiene el Intermedio (16), el compuesto de diamina (5) puede prepararse ocasionalmente desprotegiendo por un método general. La reacción de desprotección puede realizarse, por ejemplo, dejando que el Intermedio (16) reaccione en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, etilo, acetato, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, agua o un disolvente mixto de los mismos, usando un reactivo, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético cuando R² es *tert*-butilo en el Intermedio (16), normalmente de 0 °C a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 11, Suplemento 2

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ib) también puede realizarse ciclando el compuesto de diamina (5) por un método similar al que se ha descrito en el Proceso 3 anterior.

[Método 4]



En la fórmula, el anillo A, el anillo B, R^A , R^B , m, n, U, X y L^3 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 12

El compuesto de amina (12) puede convertirse en el compuesto de isocianato (17), dejando que reaccione en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloruro de metileno o un disolvente mixto de los mismos, usando un reactivo, tal como, por ejemplo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, normalmente de refrigeración a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 13

El compuesto de urea (19) puede prepararse sometiendo el compuesto de isocianato (17) a una reacción de adición con el compuesto de amina (3). La reacción de adición puede realizarse, por ejemplo, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-dimetilaminopiridina, normalmente desde refrigeración con hielo a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días.

Proceso 14

El compuesto de isocianato (18) puede prepararse dejando que el compuesto de amina (3) reaccione en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, cloruro de metileno o un disolvente mixto de los mismos, usando un reactivo, tal como, por ejemplo, fosgeno, difosgeno o trifosgeno, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o piridina, normalmente desde refrigeración con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

Proceso 15

El compuesto de urea (19) también puede prepararse sometiendo el compuesto de isocianato (18) a una reacción de adición con el compuesto de amina (12). La reacción de adición puede realizarse, por ejemplo, en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, acetato de etilo o un disolvente mixto de los mismos, en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o

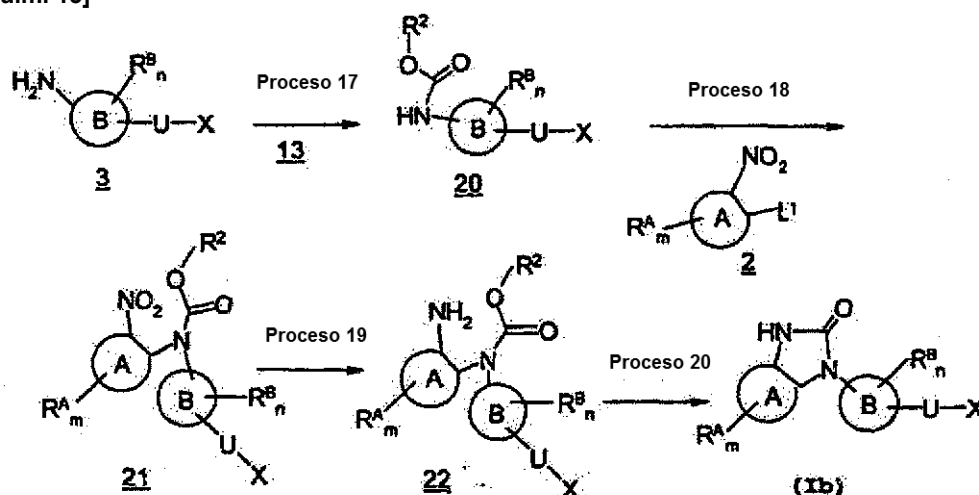
4-dimetilaminopiridina, normalmente desde refrigeración con hielo a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días.

Proceso 16

- 5 Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ib) también puede prepararse sometiendo el compuesto de urea (19) a una reacción de ciclación. Un método de reacción puede realizarse en un disolvente, tal como, por ejemplo, 1,4-dioxano, 2-propanol, *tert*-butanol, 1,2-dimetoxietano, tolueno, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, agua o un disolvente mixto de los mismos, usando un catalizador, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), paladio (II) acetato o
- 10 tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia o ausencia de un ligando, tal como, por ejemplo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri(*tert*-butil)fosfina, 2-(d ciclohexil-fosfino)-2'-metilbifenilo o bis(2-difenilfosfinofenil)éter y en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, *tert*-butóxido potásico o *tert*-butóxido sódico, normalmente de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, durante 1 hora a 3 días.

[Método 5]

[Quim. 13]



En la fórmula, el anillo A, el anillo B, R^A , R^B , m, n, U, X, R^2 y L^1 tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Proceso 17

El compuesto de carbamato (20) puede prepararse convirtiendo el grupo amino del compuesto de amina (3) en carbamato por un método similar al que se ha descrito en el Proceso 9 anterior.

Proceso 18

El compuesto de nitro (21) puede prepararse condensando el compuesto de carbamato (20) con el compuesto de nitro (2) por un método general de acoplamiento en condiciones básicas, en presencia de, por ejemplo, paladio, como se ha descrito en el Proceso 5 anterior.

Proceso 19

El compuesto de amina (22) puede prepararse reduciendo el grupo nitro del compuesto de nitro (21) por un método de reducción similar, tal como por ejemplo, un método de reducción catalítica, o un método de agente reductor como se ha descrito en el Proceso 2 anterior.

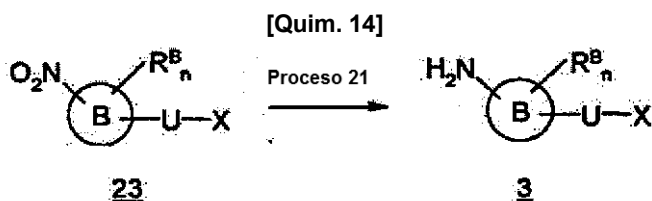
Proceso 20

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de la presente invención (Ib) también puede prepararse dejando que el compuesto de amina (22) reaccione para ciclación en un disolvente, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, diglima o un disolvente mixto de los mismos, o sin ningún disolvente, en presencia o ausencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, hidruro sódico, hidruro potásico, hexametildisilazida sódica, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida potásica, carbonato potásico, carbonato de cesio, fluoruro de cesio,

tert-butóxido potásico o *tert*-butóxido sódico, normalmente desde refrigeración con hielo a la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 1 día.

El compuesto de amina (3) usado como material de partida en los Métodos anteriores también puede obtenerse, por ejemplo, reduciendo el compuesto de nitró (23), que está disponible en el mercado o se sintetiza por un método que se describe en las referencias bibliográficas, combinando, por ejemplo, métodos sintéticos generales con, por ejemplo, un método general de reducción. Por ejemplo, puede prepararse por el siguiente Método 6.

[Método 6]



En la fórmula; el anillo B, R^n , n, U y X tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Proceso 21

El compuesto de amina (3) puede prepararse reduciendo el compuesto de nitró (23) por un método de reducción similar, tal como por ejemplo, un método de reducción catalítica, o un método de agente reductor como se ha descrito en el Proceso 2 anterior.

Además, cuando un compuesto usado o preparado en los Métodos anteriores tiene un grupo funcional que cambia en las condiciones de reacción o inhibe el progreso de la reacción, no hace falta decir que, el grupo puede protegerse con un grupo protector adecuado de uso común por un experto en la materia, y el grupo protector puede retirarse en una etapa adecuada.

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede convertirse en un profármaco, en el que su grupo carboxilo, grupo hidroxilo y/o grupo amino se convierte, dejando que reaccione con un reactivo para producir un profármaco. Además, un profármaco de un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede ser un compuesto que debe convertirse en un compuesto (I) de la presente invención en condiciones fisiológicas descrito en "Iyakuhi no Kaihatsu" (Development of medicines), Vol.7, Molecular design, pp.163-198, editado por Hirokawa syoten (Hirokawa Book Stote). Como dicho profármaco, como para un grupo hidroxilo, puede ilustrarse un grupo acilo, tal como, por ejemplo, un grupo acetilo o un grupo pivaloilo, un grupo alcóxicarbonilo inferior, tal como, por ejemplo, un grupo metóxicarbonilo o un grupo etóxicarbonilo; y como para un grupo carboxi, pueden ilustrarse un (alcóxicarbonilo inferior)alquilo inferior, tal como, por ejemplo, un grupo 1-(metóxicarbonilo)etilo o un grupo 1-(etóxicarbonilo)etilo, un grupo (cicloalquiloxycarbonilo)alquilo inferior, tal como, por ejemplo, un grupo 1-(ciclopentiloxycarbonilo)etilo o grupo 1-(ciclohexiloxycarbonilo)etilo. En lo anterior, la expresión "alcóxicarbonilo inferior" significa oxi sustituido con el alcóxicarbonilo inferior anterior, la expresión "(alcóxicarbonilo inferior)alquilo inferior" significa el alquilo inferior anterior sustituido con el alcóxicarbonilo inferior anterior, el término "cicloalquilo" significa oxi sustituido con el cicloalquilo anterior, el término "cicloalquiloxycarbonilo" significa carbonilo sustituido con el cicloalquilo anterior, el término "cicloalquiloxycarbonilo" significa oxi sustituido con el cicloalquiloxycarbonilo anterior y el término "(cicloalquiloxycarbonilo)alquilo inferior" significa el alquilo inferior anterior sustituido con el cicloalquiloxycarbonilo anterior.

Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la manera habitual. Como dicha sal, por ejemplo, pueden ilustrarse una sal con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o ácido nítrico; una sal con un ácido orgánico, tal como ácido acético o ácido metanosulfónico; y una sal de sodio y una sal potásica; una sal de adición con una base orgánica, tal como N,N'-dibenciletilendiamina o 2-aminoetanol.

Algunas veces, un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede obtenerse en forma de un hidrato o solvato en el transcurso de la purificación o preparación de las sales del mismo. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) de la presente invención o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye un hidrato del mismo o un solvato del mismo con un disolvente farmacéuticamente aceptable. Como el disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, puede ilustrarse etanol.

Además, en un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I) puede haber tautómeros, isómeros geométricos y/o isómeros ópticos. Para una composición farmacéutica de la presente

invención, pueden emplearse cualquiera de los isómeros y una mezcla de los mismos.

Un derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno (I) de la presente invención tiene una excelente actividad antagonista GnRH y puede controlar el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y controlar la producción y secreción de gonadotropinas y hormonas sexuales. Como resultado, un derivado cíclico condensado (I) de la presente invención, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es extremadamente útil como agente para la prevención o el tratamiento de enfermedades hormonodependientes tales como, por ejemplo, hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrorfibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome ovárico poliquístico, lupus eritematoso, hirsutismo, estatura baja, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome de colon irritable, cáncer prostático, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de mama y tumor hipofisario; un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente de inducción de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.

Una composición farmacéutica puede prepararse mezclando un derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno (I) de la presente invención o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéutico convencional.

El vehículo farmacéutico puede utilizarse opcionalmente en combinación de acuerdo a una forma de dosificación como se describe posteriormente. Se pueden ilustrar como vehículos farmacéuticos, por ejemplo, excipientes tales como la lactosa; lubricantes tales como el estearato magnésico; desintegrantes tales como la carboximetilcelulosa; aglutinantes como la hidroxipropilmetilcelulosa; tensioactivos tales como macrogol; espumas como el carbonato de hidrógeno sodio; adyuvantes de disolución como la ciclodextrina; acidificantes como el ácido cítrico, estabilizantes tales como el edetato sódico; ajustadores del pH como la sal del ácido fosfórico.

Como forma de dosificación de la composición farmacéutica de la presente invención se ilustran, por ejemplo, formulaciones para administración oral tales como, por ejemplo, polvos, gránulos, gránulos finos, jarabes secos, comprimidos y cápsulas; formulaciones para administración parenteral tales como, por ejemplo, inyecciones; emplastos y supositorios. Se prefiere una formulación dbn para administración oral.

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

Además, una composición farmacéutica de la presente invención puede incluir otro fármaco(s). Ejemplos de tales otros fármacos incluyen un superagonista GnRH (por ejemplo, acetato de leuptorelina, gonadorelina, buserelina, triptorelina, goserelina, nafarelina, histrelina, deslorelina, meterelina, y lecorelina), un agente quimioterapéutico (por ejemplo, ifosfamida, adriamicina, peplomina, cisplatino, ciclofosfamida, 5-FU, UFT, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, paclitaxel, y docetaxel), un antagonista GnRH peptídico (por ejemplo, centorelix, ganirelix, abarelix, ozarelix, iturelix, degarelix, y teverelixa), un inhibidor de la reductasa 5 α (por ejemplo finasterida, y dutasterida), un inhibidor del receptor α -adrenérgico, (por ejemplo, tamsulosina, silodosina y urapidil), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo, fadrozol, letrozol, anastrozol, y formestano), un inhibidor de la producción de andrógenos adrenales (por ejemplo, liarozol), y se pueden ilustrar, agentes terapéuticos hormonales (por ejemplo, un agente antiestrogénico tal como el tamoxifen, y fulbestrant, un agente progestágeno tal como la medroxiprogesterona, un agente androgénico, un agente estrogénico y un agente antiandrogénico tal como exondolona, flutamida, nilutamida, y bicalutamida).

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo.

Ejemplo de Referencia 1

Cloruro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo

A una solución de 2,3-difluoro-6-metoxibencil alcohol (6,97 g) en tolueno (100 ml), se le añadió cloruro de tionilo (4,4 ml), gota a gota, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera dos veces, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (7,65 g).

Ejemplo de Referencia 2

5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anisol

- 5 Una mezcla de cloruro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo (7,65 g), 4-cloro-2-metoxifenol (6,34 g), carbonato potásico (8,29 g) y yoduro sódico (1,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/éter dietílico = 5/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (8,6 g).

Ejemplo de Referencia 3

- 15 El compuesto del Ejemplo de Referencia 3 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 2 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 4

20 5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitroanisol

- A una suspensión de 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anisol (8,6 g) en anhídrido acético (54 ml) se le añadió ácido nítrico al 60% (2,9 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (54 ml), gota a gota, y la mezcla resultante se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y un disolvente mixto (n-hexano/etanol = 4/1), y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (9,41 g).

Ejemplo de Referencia 5

- 30 El compuesto del Ejemplo de Referencia 5 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 4 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 6

35 2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina

- A una mezcla de 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitroanisol (9,41 g), bromuro de níquel (II) (0,29 g), tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml) se le añadió borohidruro sódico (2,97 g) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 3/2) para dar el compuesto del título (7,77 g).

Ejemplo de Referencia 7

- 50 El compuesto del Ejemplo de Referencia 7 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 6 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 8

Clorhidrato de 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina

- 55 A una mezcla de 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitroanisol (7,04 g), bromuro de níquel (II) (0,21 g), tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml) se le añadió borohidruro sódico (2,22 g) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml). A la solución se le añadió ácido clorhídrico (solución 4 mol/l de acetato de etilo, 10 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se le añadió diisopropil éter (30 ml) y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con diisopropil éter y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (6,54 g).

Ejemplo de Referencia 9

El compuesto del Ejemplo de Referencia 9 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 8 usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo de Referencia 10

2-Cloro-5-mercaptoanilina

- 10 A una mezcla de ácido clorhídrico concentrado (30 ml) y hielo (25 g) se le añadió estaño (29,7 g) en refrigeración hielo, seguido de adición de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (6,4 g) y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 1,5 horas y después se agitó a 90 °C durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (2,95 g).

15

Ejemplo de Referencia 11

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

- 20 A una mezcla de agua (10 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) se le añadió 2-cloro-5-mercaptoanilina (1,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de 2-fenil-2-propanol (1,36 g) en tetrahidrofurano (10 ml), gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (1,62 g).

25

Ejemplo de Referencia 12

30

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

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

35

40

45

Reference Ejemplo 13

4-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anisol

- 50 A una solución de 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,66 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (73 mg) y dicarbonato di(*tert*-butil) (0,87 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (10 ml) y carbonato potásico (0,83 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y después la mezcla se vertió en salmuera, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (0,79 g).

55

60

Ejemplo de Referencia 14

Ácido 2,6-dicloro-4-metoxinicotínico

- 65 A una solución de diisopropilamina (1,83 ml) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió n-butillitio (solución 2,64 mol/l en n-hexano, 4,52 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2,6-dicloro-4-metoxipiridina (1,93 g) en tetrahidrofurano (10 ml), gota a gota, y la mezcla se

agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió hielo seco (5 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y ácido clorhídrico 2 mol/l, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,2 g).

Ejemplo de Referencia 15

Ácido 2,6-dibromonicotínico

A una solución de 2,6-dibromo-3-formilpiridina (0,3 g) en *tert*-butanol (12 ml) - agua (1 ml) se le añadieron dihidrogenofosfato sódico (0,14 g), 2-metil-2-butenol (0,32 g) y una solución de clorito sódico (0,36 g) en agua (2 ml) sucesivamente a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,28 g).

Ejemplo de Referencia 16

El compuesto del Ejemplo de Referencia 16 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 11 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 17

5-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-yodopiridin-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de 5-aminopiridin-2-carboxilato de metilo (2,92 g), yodo (3,9 g) y peryodato sódico (1,64 g) en *N,N*-dimetilformamida (24 ml) se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de sulfito sódico, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Los cristales se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con aguay se secaron a presión reducida para dar 5-amino-6-yodopiridin-2-carboxilato de metilo (3,26 g). A hexametildisilazida sódica (solución 1,03 mol/l en tetrahidrofurano, 7,68 ml) se le añadió una solución de 5-amino-6-yodopiridin-2-carboxilato de metilo (1 g) en tetrahidrofurano (5 ml), gota a gota, a -14 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de dicarbonato de di(*tert*-butilo) (0,82 g) en tetrahidrofurano (3 ml), gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (13,6 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadieron 2-propanol (2,8 ml) y agua (3,4 ml), la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con un disolvente mixto (2-propanol/agua = 5/6) y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,82 g).

Ejemplo de Referencia 18

El compuesto del Ejemplo de Referencia 18 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 12 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 19

2-Ciano-4-metil-5-nitropiridina

A una solución de 2-hidroxi-4-metil-5-nitropiridina (5 g) y trietilamina (12,2 ml) en cloruro de metileno (150 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (7,1 ml) en refrigeración hielo durante 10 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 6/1) para dar 2-trifluorometanosulfonil-oxi-4-metil-5-nitropiridina (7,9 g). A este material se le añadieron *N,N*-dimetilformamida (200 ml), cianuro de cinc (3,24 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,85 g) y la mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de argón durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. Al filtrado se le añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (3,54 g).

Ejemplo de Referencia 20

4-Metil-5-nitropiridin-2-carboxilato de etilo

- 5 A ácido sulfúrico concentrado (45 ml) se le añadió etanol (100 ml) en refrigeración hielo, seguido de adición de 2-ciano-4-metil-5-nitropiridina (3,54 g) y el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, y la mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa de agua se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se combinaron y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (3,23 g).

Ejemplo de Referencia 21

15 5-Amino-2-ciano-4-metilpiridina

- A una suspensión de 2-ciano-4-metil-5-nitropiridina (1,86 g) y cloruro de amonio (3,05 g) en agua (50 ml) se le añadió cinc (7,46 g) en refrigeración con hielo durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,7 g).

25 Ejemplo de Referencia 22

5-Amino-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo

- Una mezcla de 4-metil-5-nitropiridin-2-carboxilato de etilo (3,23 g) y polvo de paladio al 10% sobre carbono (0,65 g) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (2,74 g).

Ejemplo de Referencia 23

35 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-yodo-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo

- Una mezcla de 5-amino-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (2,58 g), yodo (2,91 g) y peryodato sódico (1,22 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a 60 °C durante 6 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de tiosulfato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar 5-amino-6-yodo-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (2,31 g). A hexametildisilazida sódica (solución 1,03 mol/l en tetrahidrofurano, 10,5 ml) se le añadió una solución de 5-amino-6-yodo-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (1,51 g) en tetrahidrofurano (9 ml), gota a gota, a -10 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de dicarbonato de di(*terc*-butilo) (1,18 g) en tetrahidrofurano (4 ml), gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/ y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para dar el compuesto del título (1,11 g).

Ejemplo de Referencia 24

- El compuesto del Ejemplo de Referencia 24 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 23 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 25

- El compuesto del Ejemplo de Referencia 25 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 23 usando 2-amino-3,5-dibromopirazina en lugar de 5-amino-6-yodo-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo.

Ejemplo de Referencia 26

- Ácido 6-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-2-cloro-4-metoxinicotínico

A una solución de 6-cloro-2-hidroximetil-4-metoxipiridina (1,85 g), que se preparó por un método mencionado en Tokkaihei 10-59942 (documento JP1998-59942A) e imidazol (0,87 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se le añadió *terc*-butildimetilclorosilano (1,77 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano-*n*-hexano/acetato de etilo = 85/15) para dar 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-6-cloro-4-metoxipiridina (2,83 g). A una solución de *N,N*-diisopropilamina (0,54 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió *n*-butillitio (solución 2,77 mol/l en *n*-hexano, 1,25 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)metil-6-cloro-4-metoxipiridina (1 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió *N,N*-dimetilformamida (0,32 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 6-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)metil-2-cloro-4-metoxi-3-formilpiridina (0,28 g). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 15, usando 6-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-2-cloro-4-metoxi-3-formilpiridina en lugar de 2,6-dibromo-3-formilpiridina.

Ejemplo de Referencia 27

Cloruro de 4-fluoro-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-metoxibencenosulfonilo

Una suspensión de 2-fluoro-4-metoxianilina (2,22 g) y anhídrido ftálico (2,33 g) en *N,N*-dimetilformamida (16 ml) se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en acetato de etilo (5 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución se le añadió *n*-hexano (25 ml) y los cristales se recogieron por filtración. Los cristales residuales se secaron a presión reducida para dar 3-fluoro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)anisol (3,35 g). Este material se suspendió en 1,2-dicloroetano (12,4 ml). A la solución se añadió el ácido clorosulfónico (1,81 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron cloruro de tionilo (4,5 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,048 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. A la mezcla se le añadió agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en acetato de etilo (10 ml). A la solución se le añadió *n*-hexano (30 ml) y los cristales se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con *n*-hexano y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (3,6 g).

Ejemplos de Referencia 28 a 30

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 28 a 30 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 27 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 31

Cloruro de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonilo

A 2-fluoronitrobenceno (2,33 g) se le añadió ácido sulfúrico fumante (20 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo y cloruro potásico (10 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar ácido 4-fluoro-3-nitrobencenosulfónico (3,15 g). A cloruro fosforilo (85 ml) se le añadieron ácido 4-fluoro-3-nitrobencenosulfónico (3,15 g) y pentacloruro de fósforo (2,82 g) en refrigeración hielo y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua enfriada con hielo y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar el compuesto del título (2,65 g).

Ejemplo de Referencia 32

5-Cloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-mercaptoanisol

A una suspensión de cloruro de 4-cloro-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-2-metoxi-bencenosulfonilo (0,83 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron trifenilfosfina (1,98 g) y agua (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,62 g).

Ejemplo de Referencia 33

- 10 El compuesto del Ejemplo de Referencia 33 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 32, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 34

- 15 2-Cloro-5-mercapto-4-metoxianilina.

A una solución de 5-cloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-2-mercaptoanisol (0,65 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,3 g).

Ejemplo de Referencia 35

- 25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 35 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 34 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 36

- 30 El compuesto del Ejemplo de Referencia 36 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 10, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 37 y 38

- 35 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 37 y 38 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 32 y el Ejemplo de Referencia 34 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 39

2-Fluoro-5-mercaptoanilina

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

Ejemplo de Referencia 40

- 55 4-Cloro-2-metoxi-5-nitroanilina

A una suspensión de 4-cloro-2-metoxianilina (1,88 g) en ácido sulfúrico concentrado (18 ml) se le añadió nitrato de guanidina (1,46 g) en refrigeración hielo durante 15 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato sódico enfriada en hielo y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se disolvieron en acetato de etilo y la solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,94 g).

Ejemplo de Referencia 41

- 65 Bromuro de 2-fluoro-6-metoxibencilo

- A una solución de 2-fluoro-6-metoxibencilo alcohol (0,78 g) and trietilamina (0,91 ml) en acetato de etilo (12 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,43 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y el material insoluble se lavó con acetato de etilo (4 ml). El filtrado y los lavados se combinaron. A la solución se le añadió bromuro de litio monohidrato (2,62 g) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el compuesto del título (0,82 g).
- 10 Ejemplos de Referencia 42 y 43
- Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 42 y 43 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 41 usando los materiales de partida correspondientes.
- 15 Ejemplo de Referencia 44
- Bromuro de 2-cloro-6-metoxibencilo
- Una mezcla de 3-cloro-2-metilanisol (2 g), *N*-bromosuccinimida (2,39 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (32 mg) en tetracloruro de carbono (15 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (2,9 g).
- 25 Ejemplo de Referencia 45
- 2-(2-Fluoro-6-metoxifenil)-2-propanol
- A una solución de 2-fluoro-6-metoxibenzoato de metilo (0,92 g) en tetrahidrofurano (12,5 ml) se le añadió yoduro de metilmagnesio (solución 3,0 mol/l en éter dietílico, 5 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,8 g).
- 35 Ejemplos de Referencia 46 a 51
- Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 46 a 51 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 45, usando los materiales de partida correspondientes.
- 40 Ejemplo de Referencia 52
- 2-Cloro-4-metoxi-5-[1-(2-metoxifenil)-1-metiletiltio]anilina
- A ácido sulfúrico concentrado (6 ml) se le añadió agua (6 ml) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió una solución de 2-cloro-5-mercapto-4-metoxianilina (0,5 g) y 2-(2-metoxi-fenil)-2-propanol (0,88 g) en tetrahidrofurano (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (0,3 g).
- 50 Ejemplos de Referencia 53 a 73
- Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 53 a 73 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 52 usando los materiales de partida correspondientes.
- Ejemplo de Referencia 74
- 60 2-Cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletiltio)anilina
- A una solución de 2-fenil-2-propanol (0,45 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se le añadieron yoduro de cinc (0,53 g) y una solución de 5-cloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-mercaptoanisole (1 g) en 1,2-dicloroetano (5 ml) sucesivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna

sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1) para dar 5-cloro-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-(1-metil-1-feniletilitio)anisol (1,32 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). A la solución se añadió monohidrato de hidrazina (0,73 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. Al filtrado se le añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (0,74 g).

Ejemplos de Referencia 75 a 85

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 75 a 85 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 74, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 86

2-Fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)anilina

A una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[B]azepina (0,37 g), trietilamina (0,35 ml) y 4-dimetilamino-piridina (26 mg) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió cloruro de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonilo (0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml). A la solución se le añadieron metanol (7 ml) y bromuro de níquel (II) (23 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,24 g) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,26 g).

Ejemplos de Referencia 87 a 97

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 87 a 97 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 86 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 98

3-Amino-4-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metilbencenosulfonamida

A una mezcla de 2-fluoro-6-metoxianilina (0,56 g), hidrogenocarbonato sódico (0,67 g) y agua (2 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 2/3) para dar 4-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-nitrobencenosulfonamida (0,56 g). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml). A la solución se le añadieron yoduro de metilo (0,15 ml) e hidruro sódico (55%, 75 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-xano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 4-cloro-N-(2-fluoro-6-metoxifenil)-N-metil-3-nitrobencenosulfonamida (0,4 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadieron metanol (3 ml) y bromuro de níquel (II) (12 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,12 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexanoetil acetato = 1/4) para dar el compuesto del título (0,3 g).

Ejemplos de Referencia 99 a 106

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 99 a 106 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 98 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 107

2-Fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)-4-metoxianilina

- 5 A una solución de 2-,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[B]azepina (0,24 g), trietilamina (0,23 ml) y 4-dimetilaminopiridina (17 mg) en cloruro de metileno (8 ml) se le añadió cloruro de 4-fluoro-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-metoxibencenosulfonilo (0,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 5-fluoro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)anisol (0,57 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (11 ml). A la solución se le añadió monohidrato de hidrazina (0,29 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 2/3) para dar el compuesto del título (0,32 g).

Ejemplos de Referencia 108 a 121

- 20 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 108 a 121 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 107 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 122

5-Amino-4-cloro-2-metoxi-N-metil-N-(1-metil-1-feniletil)bencenosulfonamida

- 25 A una solución de 4-cloro-5-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-2-metoxibenceno-sulfonilo cloruro (0,2 g) en cloruro de metileno (6 ml) se le añadieron 2-amino-2-fenilpropano (70 mg), trietilamina (0,11 ml) y 4-dimetilaminopiridina (6 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (6 ml). A la solución se le añadieron yoduro de metilo (0,057 ml) e hidruro sódico (55%, 22 mg) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se le añadió monohidrato de hidrazina (0,11 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. Al filtrado se le añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar el compuesto del título (97 mg).

Ejemplos de Referencia 123 a 126

- 45 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 123 a 126 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 122, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 127

- 50 El compuesto del Ejemplo de Referencia 127 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 27 y el Ejemplo de Referencia 122, usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 128

5-Benciltio-2-cloroanilina

- 55 A una solución de 2-cloro-5-mercaptoanilina (0,64 g) y bromuro de bencilo (0,52 ml) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato potásico (0,61 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el compuesto del título (0,37 g).

Ejemplos de Referencia 129 a 131

- 65 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 129 a 131 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 128 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 132

N-(5-Amino-4-cloro-2-metoxifenil)-*N*-(2,3-difluoro-6-metoxibencil)acetamida

- 5 A una mezcla de 4-cloro-2-metoxi-5-nitroanilina (0,3 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,37 g) en tetrahidrofurano (4,5 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar *N*-(4-cloro-2-metoxi-5-nitrofenil)acetamida (0,24 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron bromuro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo (0,28 g) e hidruro sódico (55%, 48 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 3/7) para dar el compuesto del título (0,27 g).

Ejemplo de Referencia 133

- 25 El compuesto del Ejemplo de Referencia 133 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 132 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 134

- 30 5-Fluoro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)fenol

- A una solución de 5-fluoro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-il-sulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)anisol (0,57 g) en cloruro de metileno (12 ml) se añadió tribromuro de boro (solución 1 mol/l en cloruro de metileno, 3,53 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,46 g).

- 40 Ejemplo de Referencia 135

El compuesto del Ejemplo de Referencia 135 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 134 usando los materiales de partida correspondientes.

- 45 Ejemplo de Referencia 136

4-Amino-5-cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenol

- Se disolvió 5-Cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)fenol (0,49 g) en tetrahidrofurano (10 ml). A la solución se le añadió monohidrato de hidrazina (0,25 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (0,27 g).

- 55 Ejemplo de Referencia 137

4-[2-(*terc*-Butildimetilsililoxi)etoxi]-2-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)anilina

- 60 A una suspensión de 5-fluoro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-il-sulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)fenol (0,46 g) y carbonato de cesio (0,48 g) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió 1-bromo-2-(*terc*-butil-dimetilsililoxi)etano (0,25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano - *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 5-fluoro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-il-sulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-

1-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi]-benceno (66 mg). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadió monohidrato de hidrazina (0,026 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (52 mg).

Ejemplo de Referencia 138

El compuesto del Ejemplo de Referencia 138 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 137 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 139

2-[4-Amino-5-cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenoxi]-N-metilacetamida

A una suspensión de 5-cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-il-sulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)fenol (0,26 g) y carbonato potásico (0,11 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió bromoacetato de etilo (0,078 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 - 1/9) para dar 2-[5-cloro-2-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-il-sulfonil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)fenoxi]acetato de etilo (0,29 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (10 ml), metanol (5 ml), agua (5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,21 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,16 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió metilamina (solución al 40% en metanol, 2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 mol/l, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,14 g).

Ejemplo de Referencia 140

5-(1-{2-[2-(*tert*-Butildimetilsililoxi)etoxi]fenil}-1-metiletilitio)-2-cloroanilina

Se preparó 2-cloro-5-{1-[2-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metiletilitio}anilina de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 52 usando 2-cloro-5-mercaptoanilina y 2-{2-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi]fenil}-2-propanol en lugar de 2-cloro-5-mercapto-4-metoxianilina y 2-(2-metoxifenil)-2-propanol, respectivamente. A la solución de la 2-cloro-5-{1-[2-(2-hidroxietoxi)fenil]-1-metiletilitio}anilina obtenida (0,55 g) e imidazol (0,14 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,24 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 4/1) para dar el compuesto del título (0,66 g).

Ejemplo de Referencia 141

3-Amino-4-cloro-N-metil-N-fenilbenzamida

A una solución de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico (1 g) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,64 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. A una mezcla de *N*-metilanilina (0,58 g) e hidrogenocarbonato sódico (0,63 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió la solución del residuo en tetrahidrofurano (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 2/1) para dar 4-cloro-3-nitro-N-metil-N-fenilbenzamida (1,3 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). A la solución se le añadieron metanol (20 ml) y bromuro de níquel (II) (54 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,56 g) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (1,15 g).

Ejemplo de Referencia 142

El compuesto del Ejemplo de Referencia 142 se preparó de una manera similar a la que se describe en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo de Referencia 143

4-Cloro-5-nitrocatecol

- 10 A una solución de 4-cloro-2-metoxifenol (26,6 g) en *N,N*-dimetilformamida (85 ml) se le añadieron carbonato potásico (46,3 g) y yoduro de metilo (15,6 ml) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en anhídrido acético (160 ml). A la solución se le añadió ácido nítrico al 60% (13,5 ml), gota a gota, a aproximadamente 15 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (0,3 l) y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 2-cloro-4,5-dimetoxi-1-nitrobenzoceno (32,2 g). A este material se le añadieron ácido acético (133 ml) y ácido bromhídrico al 47% (167 ml), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo, y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 62 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tolueno (100 ml) y *n*-hexano (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con *n*-hexano y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (19,6 g).

Ejemplo de Referencia 144

- 30 5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenol

- A una solución de 4-cloro-5-nitrocatecol (10,4 g) en *N,N*-dimetilformamida (55 ml) se le añadió hidruro sódico (55%, 5,04 g) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió *N,N*-dimetilformamida (11 ml), seguido de adición de una solución de bromuro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo (14,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (22 ml) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 7/3 - 1/1) para dar el compuesto del título (18,5 g).

Ejemplo de Referencia 145

- 45 El compuesto del Ejemplo de Referencia 145 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 144 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 146

4-Cloro-2-metoxi-5-nitrofenol

- 50 A una suspensión de 4-cloro-2-metoxifenol (14,0 g) y carbonato potásico (16,6 g) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) se le añadió bromuro de bencilo (9,52 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en anhídrido acético (160 ml). A la solución se le añadió ácido nítrico 60% (8,53 ml), gota a gota, a aproximadamente 16 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla de reacción se le añadió agua (160 ml), gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y un disolvente mixto (etanol/*n*-hexano = 1/4) y se secaron a presión reducida para dar 2-benciloxi-5-cloro-4-nitroanisol (21,7 g). A este material se le añadió ácido trifluoroacético (100 ml), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en un disolvente mixto (acetato de etilo/agua) y el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió *n*-hexano (500 ml) y el material insoluble se recogió por filtración. El material recogido se lavó con un disolvente mixto (*n*-hexano/acetato de etilo = 5/1) y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (7,7 g).

Ejemplo de Referencia 147

2-Bromo-4-cloro-5-nitrofenol

- 5 A una solución de 2-bromo-4-clorofenol (20,7 g) y trietilamina (16,7 ml) en acetato de etilo (200 ml) se le añadió cloroformiato de etilo (10,5 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 0,5 mol/l, agua, a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadió ácido sulfúrico concentrado (70 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma
- 10 temperatura durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió ácido nítrico fumante (7 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se vertió en hielo, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 4-bromo-2-cloro-5-etoxicarboniloxi-1-nitrobenceno (32,1 g). A este material se le añadieron metanol (250 ml) e hidrogenocarbonato sódico (24,9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas.
- 15 A la mezcla se le añadió carbonato potásico (6,84 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml). A la mezcla se le añadió lentamente ácido clorhídrico 1 mol/l hasta que el pH se volvió 3 con agitación, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía
- 20 en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (22,6 g).

Ejemplo de Referencia 148

2,3-Difluoro-6-[2-(metoximetiloxi)etoxi]bencilo alcohol

- 25 Una mezcla de 2,3-difluoro-6-hidroxibenzaldehído (2,17 g), bromuro de 2-(metoximetiloxi)-etilo (1,92 ml), carbonato potásico (2,85 g) y yoduro sódico (0,41 g) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el
- 30 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para dar 2,3-difluoro-6-[2-(metoximetiloxi)etoxi]benzaldehído (1,02 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). A la solución se le añadieron agua (1,5 ml) y borohidruro sódico (92 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de cloruro sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El
- 35 disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,0 g).

Ejemplo de Referencia 149

- 40 El compuesto del Ejemplo de Referencia 149 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 148 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 150 y 151

- 45 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 150 y 151 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 41 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 152

2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina

- 50 A una solución de 4-cloro-2-metoxi-5-nitrofenol (0,67 g) y bromuro de 2-fluoro-6-metoxibencilo (0,66 g) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se le añadió carbonato potásico (0,54 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua
- 55 y un disolvente mixto (éter dietílico/n-hexano = 1/3) y se secaron a presión reducida para dar 5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-nitroanisol (0,97 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). A la solución se le añadieron metanol (15 ml) y bromuro de níquel (II) (31 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,32 g) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 3/2) para dar el compuesto del título (0,79 g).
- 60

65

Ejemplos de Referencia 153 a 156

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 153 a 156 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 152, usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo de Referencia 157

5-{6-[2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)etoxi]-2,3-difluorobenciloxi}-2-cloroanilina

- 10 A una solución de 6-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2,3-difluorobencil alcohol (0,54 g), 4-cloro-3-nitrofenol (0,31 g) y trifenilfosfina (0,54 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% en tolueno, 1,03 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el
- 15 residuo se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se le añadieron metanol (6 ml) y bromuro de níquel (II) (20 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,2 g) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente
- 20 se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 1/1) y cromatografía en columna sobre gel de sílice amino-propilado (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/3) sucesivamente para dar el compuesto del título (0,75 g).

Ejemplo de Referencia 158

25

2-[4-Amino-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de etilo

- A una suspensión de 5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenol (5 g) y carbonato potásico (3,16 g) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se le añadió bromoacetato de etilo (2,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente
- 30 durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (75 ml). A la solución se le añadieron metanol (75 ml) y bromuro de níquel (II) (0,17 g). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (1,73 g) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de
- 35 reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para dar el compuesto del título (4,11 g).

40 Ejemplos de Referencia 159 a 166

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 159 a 166 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 158 usando los materiales de partida correspondientes.

45 Ejemplo de Referencia 167

2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoximetiloxianilina

- A una solución de 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenol (0,52 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,52 ml) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió (clorometil)metil éter (0,17 ml) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla
- 50 resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7,5 ml). A la solución se le añadieron metanol (7,5 ml) y bromuro de níquel (II) (17 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,17 g) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,4 g).

60

Ejemplo de Referencia 168

2-Cloro-4-(2-fluoroetoxi)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anilina

- 65 A una solución de 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenol (0,35 g), 2-fluoroetanol (71 mg) y trifenilfosfina (0,31 g) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% en tolueno, 0,68 ml)

y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 - 1/1) para dar 2-cloro-4-(2-fluoroetoxi)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (0,24 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadieron metanol (3 ml) y bromuro de níquel (II) (7 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (70 mg) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,2 g).

Ejemplo de Referencia 169

El compuesto del Ejemplo de Referencia 169 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 168 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 170

2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-iloxi)anilina

A una suspensión de 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenol (1,38 g) y carbonato potásico (0,83 g) en acetona (10 ml) se le añadió 2-bromomalonato de dietilo (0,89 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 3/2) para dar 2-[5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenoxi]malonato de dietilo (1,35 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (53 ml). A la solución se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,02 mol/l en n-hexano, 26,3 ml) a -10 °C, y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/9) para dar 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(1,3-dihidroxi-2-propoxi)-1-nitrobenceno (0,47 g). A este material se añadieron 2,2-dimetoxi-propano (10 ml), monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (43 mg) y tamices moleculares 4Å y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/1 - 3/2) para dar 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-iloxi)-1-nitrobenceno (0,37 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). A la solución se le añadieron metanol (4 ml) y bromuro de níquel (II) (9 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (91 mg) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,24 g).

Ejemplo de Referencia 171

4-Bromo-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno

A una solución de 2-bromo-4-cloro-5-nitrofenol (22,6 g) y bromuro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo (20,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (85 ml) se le añadió carbonato potásico (17,6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida. Los cristales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 20/1) y se recogieron por filtración. Los cristales residuales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (29,7 g).

Ejemplo de Referencia 172

2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil)-anilina

A una solución de 4-bromo-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (0,82 g) en 1,4-dioxano (40 ml) se le añadieron aliltri(n-butil)estaño (0,74 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,46 g), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 - 3/1) para dar

4-alil-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (0,68 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). A la solución se le añadieron agua (10 ml), una solución acuosa al 50% de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (0,96 ml) y óxido de osmio (VIII), microencapsulada (aproximadamente 10%, 0,23 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.

5 El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/4) para dar 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2,3-dihidroxiipropil)-1-nitrobenceno (0,29 g). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 170 usando este material en lugar de 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(1,3-dihidroxi-2-propoxi)-1-nitrobenceno.

Ejemplo de Referencia 173

3-[4-Amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]propionato de etilo

15 Una mezcla de 4-bromo-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (3,06 g), acrilato de etilo (1,64 ml), acetato de paladio (II) (84 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (0,23 g) y trietilamina (5,2 ml) en acetonitrilo (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 2/1) para dar

20 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrocinato de etilo (2,46 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml). A la solución se le añadieron metanol (30 ml) y bromuro de níquel (II) (63 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,65 g) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,69 g).

Ejemplo de Referencia 174

2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietil)anilina

A una solución de 4-bromo-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (3,06 g) en tolueno (120 ml) se le añadieron viniltri(*n*-butil)estaño (2,4 ml) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,87 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (30 ml), agua (30 ml) y una solución acuosa 0,5 mol/l de fluoruro potásico (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el material insoluble se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y los cristales residuales se suspendieron en un disolvente mixto (*n*-hexano/acetato de etilo = 5/1) y se recogieron por filtración. Los cristales residuales se secaron a presión reducida para dar 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitro-4-vinilbenceno (2,32 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (65 ml). A la solución se le añadió complejo borano-tetrahidrofurano (solución 1,2 mol/l en tetrahidrofurano, 9 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (30 ml) y una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (30 ml) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (0,38 g).

Ejemplo de Referencia 175

4-[4-Amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]butirato de etilo

A una suspensión de 4-bromo-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (2,04 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron bromuro de 4-etoxi-4-oxobutildinc (solución 0,5 mol/l en tetrahidrofurano, 12 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano / acetato de etilo = 4/1 - 3/2) para dar 4-[5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrofenil]butirato de etilo (0,72 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadieron metanol (5 ml) y bromuro de níquel (II) (11 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (0,12 g) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma

temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 3/2) para dar el compuesto del título (0,41 g).

Ejemplo de Referencia 176

4-(*terc*-Butildimetilsililoxi)metil-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anilina

A una solución de 4-cloro-2-hidroximetilfenol (1,01 g) y trietilamina (2,67 ml) en tetrahidrofurano (13 ml) se añadió trifosgeno (0,95 g) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido sulfúrico concentrado (9,7 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió ácido nítrico fumante (0,44 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se vertió en hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua dos veces y salmuera dos veces, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/2) para dar 4-cloro-2-hidroximetil-5-nitrofenol (0,34 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron carbonato potásico (0,51 g) y bromuro de 2,3-difluoro-6-metoxibencilo (0,44 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) y se recogieron por filtración. Los cristales residuales se secaron a presión reducida para dar alcohol 5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-nitrobencilo (0,24 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (4 ml). A la solución se añadió imidazol (89 mg), seguido de adición de una solución de *terc*-butildimetilclorosilano (0,15 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/1 - 2/1) para dar 4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-metil-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-1-nitrobenceno (0,25 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml). A la solución se añadieron metanol (2,5 ml) y bromuro de níquel (II) (6 mg). A la mezcla se le añadió borohidruro sódico (60 mg) en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 2/1) para dar el compuesto del título (0,19 g).

Ejemplo de Referencia 177

4,6-Dihidroxi-2-metil-5-nitropirimidina

A ácido nítrico fumante (50 ml) se le añadió 4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina (25 g) lentamente en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriada con hielo (500 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el hielo se fundió. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (26,6 g).

Ejemplo de Referencia 178

4,6-Dicloro-2-metil-5-nitropirimidina

A 4,6-dihidroxi-2-metil-5-nitropirimidina se añadieron cloruro de fosforilo (160 ml) y *N,N*-dietilanilina (49,4 ml), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el hielo se fundió. A la mezcla se le añadió éter dietílico y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y se separó la capa orgánica del filtrado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 - 9/1) para dar el compuesto del título (24,7 g).

Ejemplo de Referencia 179

4-Cloro-6-metoxi-2-metil-5-nitropirimidina

- 5 A una solución de 4,6-dicloro-2-metil-5-nitropirimidina (6,54 g) en metanol (31,5 ml) se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 6,05 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía
- 10 en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 9/1) para dar el compuesto del título (5,7 g).

Ejemplo de Referencia 180

- 15 El compuesto del Ejemplo de Referencia 180 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 179 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 181

20 4-Acetil-6-cloro-2-metil-5-nitropirimidina

- Una mezcla de 4,6-dicloro-2-metil-5-nitropirimidina (3,12 g), tributil(1-etoxivinil)estaño (5,3 ml) y diclorobis (trifenilfosfina)paladio (II) (0,53 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó a 85 °C en una atmósfera de argón en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a
- 25 temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió una solución acuosa 0,5 mol/l de fluoruro potásico (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el material insoluble se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 -
- 30 4/1). El producto se disolvió en acetato de etilo. A la solución se le añadieron una solución acuosa 0,5 mol/l de fluoruro potásico (20 ml) y agua (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 4-cloro-6-(1-etoxivinil)-2-metil-5-nitropirimidina (3,65 g). Este material se disolvió en acetona (30 ml). A la solución se le añadió
- 35 ácido p-toluenosulfónico monohidrato (2,28 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 20/1 - 4/1) para dar el compuesto del título (2,32 g).

Ejemplo de Referencia 182

40 2-Fluorometil-4,6-dihidroxi-5-nitropirimidina

- Una solución de fluoroacetnitrilo (11 g) en etanol (10,9 ml) - éter dietílico (186 ml) se burbujeó con cloruro de hidrógeno en refrigeración hielo, hasta que la solución se saturó con hidrógeno cloruro con agitación, y la mezcla se
- 45 agitó a la misma temperatura durante 4 horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar clorhidrato de 2-fluoroacetimidato de etilo (24,9 g). Este material se suspendió en etanol (50 ml). A la solución se añadió etanol (130 ml) que contenía amoniaco (aproximadamente 5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar
- 50 clorhidrato de 2-fluoroacetamidina (16,3 g). A una mezcla de metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 83,6 ml) y metanol (145 ml) se añadió clorhidrato de 2-fluoroacetamidina (16,3 g), seguido de adición de malonato de dietilo (22,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 11 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (145 ml). La mezcla se acidificó añadiendo ácido clorhídrico concentrado (18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los
- 55 cristales recogidos se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar 2-fluorometil-4,6-dihidroxipirimidina (20,1 g). A una mezcla de ácido nítrico fumante (36 ml) y ácido acético (18 ml) se añadió 2-fluorometil-4,6-dihidroxipirimidin (20,1 g) lentamente en refrigeración hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en ice. A la mezcla se le añadió agua fría, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales
- 60 recogidos se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (16,8 g).

Ejemplo de Referencia 183

- 65 El compuesto del Ejemplo de Referencia 183 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 182 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 184

El compuesto del Ejemplo de Referencia 184 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 182 usando hemisulfato de O-metilisourea en lugar de clorhidrato de 2-fluoroacetamida.

Ejemplo de Referencia 185

2-Difluorometil-4,6-dihidroxi-5-nitropirimidina

Una mezcla de malonamida (5,1 g) y etóxido sódico (solución al 20% en etanol, 34,3 g) en metanol (125 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se le añadió 2,2-difluoroacetato de etilo (6,31 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l hasta que el pH se volvió 3. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar 2-difluorometil-4,6-dihidroxipirimidina (2,36 g). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 177 usando este material en lugar de 4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina.

Ejemplo de Referencia 186

2-Acetiloximetil-4,6-dihidroxi-5-nitropirimidina

Una mezcla de una solución acuosa al 52% de hidroxiacetonitrilo (50 g) en etanol (26,6 ml) - éter dietílico (460 ml) se burbujeó con hidrógeno cloruro en refrigeración hielo hasta que la mezcla se saturó con cloruro de hidrógeno con agitación, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. El sobrenadante de la solución se retiró por decantación y los cristales se suspendieron en 2-propanol, y se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar clorhidrato de 2-hidroxiacetimidato de etilo (29,2 g). Este material se suspendió en etanol (50 ml). A la solución se le añadió etanol (210 ml) que contenía amoníaco (aproximadamente 15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los cristales residuales se suspendieron en éter dietílico y se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar clorhidrato de 2-hidroxiacetamidina (22,7 g). A una mezcla de etóxido sódico (solución al 20% en etanol, 209,8 g) y etanol (100 ml) se le añadió clorhidrato de 2-hidroxiacetamidina (22,7 g), seguido de adición de malonato de dietilo (31,2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió agua (150 ml). La mezcla se acidificó añadiendo ácido clorhídrico concentrado (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua, etanol y éter dietílico sucesivamente y se secaron a presión reducida para dar 2-hidroximetil-4,6-dihidroxipirimidina (19 g). A una mezcla de ácido nítrico fumante (35 ml) y ácido acético (17,5 ml) se le añadió 2-hidroximetil-4,6-dihidroxipirimidina (19 g) lentamente de 10 - 15 °C de temperatura interna y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en hielo. A la mezcla se le añadió agua fría, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua, etanol y éter dietílico sucesivamente y se secaron a presión reducida para dar 2-hidroximetil-4,6-dihidroxi-5-nitropirimidina (23,3 g). La suspensión de la 2-hidroximetil-4,6-dihidroxi-5-nitropirimidina obtenida (10,3 g) en ácido acético (66 ml) - anhídrido acético (66 ml) se agitó a 105 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en agua y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (7,35 g).

Ejemplos de Referencia 187 y 188

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 187 y 188 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 186 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos de Referencia 189 a 195

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 189 a 195 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 178 y el Ejemplo de Referencia 179 usando los materiales de partida correspondientes. Cuando se utilizó una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 179, se añadió tetrahidrofurano como disolvente, según lo exigió la situación.

Ejemplo de Referencia 196

4-Hidroxi-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo

- 5 Una mezcla de malonato de dietilo (4,8 ml), ortoacetato de trietilo (17 ml), anhídrido acético (0,11 ml) y cloruro cinc (1,2 g) se agitó a 140 °C. A la mezcla se le añadió anhídrido acético (0,11 ml) cada uno después de 30, 90 y 120 minutos, y después se agitó a la misma temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 7/3) para dar
- 10 2-(1-etoxietilideno)malonato de dietilo (5,02 g). A una solución de 2-(1-etoxietilideno)malonato de dietilo (4,13 g) en etanol (15 ml) se le añadieron clorhidrato de formamida (1,73 g) y una solución de hidróxido potásico (2,21 g) en agua (7,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido acético. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 9/1) para dar el
- 15 compuesto del título (1,5 g).

Ejemplo de Referencia 197

20 2,4-Dihidroxi-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo

- A una suspensión de 3-aminocrotonato de metilo (2,0 g) en éter dietílico (15 ml) se le añadió una solución de etoxi-carbonilsocianato (2 g) en éter dietílico (5 ml), gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. El material insoluble se recogió por filtración y el material recogido se lavó con
- 25 éter dietílico y se secó a presión reducida. A este material se le añadió una solución acuosa al 25% de trietilamina (20 ml), la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche y después se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en cloruro de metileno y se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con cloruro de metileno y se secaron a presión reducida para dar el
- 30 compuesto del título (1,59 g).

Ejemplo de Referencia 198

2,4-Dihidroxi-6-metoxi-5-nitropirimidina

- 35 A una suspensión de ácido barbitúrico (51,2 g) en metanol (1 l) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (80 ml), gota a gota, durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Los cristales se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con metanol, agua fría y éter dietílico sucesivamente, y se secaron a presión reducida para dar 2,4-dihidroxi-6-metoxipirimidina (52,9 g). A una mezcla de ácido nítrico fumante (20 ml) y ácido sulfúrico concentrado (10 ml) se le añadió 2,4-dihidroxi-6-metoxipirimidina (14,2 g) lentamente a
- 40 aproximadamente 15 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriada con hielo (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los cristales se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el
- compuesto del título (7,4 g).

45 Ejemplos Referencia 199 a 201

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 199 a 201 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 178, usando los materiales de partida correspondientes.

50 Ejemplos de Referencia 202 y 203

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 202 y 203 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 178 y en el Ejemplo de Referencia 181 usando los materiales de partida correspondientes.

55 Ejemplos de Referencia 204 a 206

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 204 a 206 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 158, usando los materiales de partida correspondientes.

60 Ejemplo de Referencia 207

El compuesto del Ejemplo de Referencia 207 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 182 usando los materiales de partida correspondientes.

65

Ejemplo de Referencia 208

El compuesto del Ejemplo de Referencia 208 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 178 y Reference Ejemplo 179 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 209

El compuesto del Ejemplo de Referencia 209 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 158 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo de Referencia 210

3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-6-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-2-yodo-4-metilpiridina

A una solución de 5-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-yodo-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (1,94 g) en tolueno (48 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 0,99 mol/l en tolueno, 25 ml) a -78 °C, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 9/1 - 1/9) para dar 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-hidroximetil-2-yodo-4-metilpiridina (1 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadieron imidazol (0,24 g) y *terc*-butildimetilclorosilano (0,46 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar el compuesto del título (1,3 g).

Ejemplo de Referencia 211

El compuesto del Ejemplo de Referencia 211 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 1

3-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (0,47 g) y 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,99 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió hexametildisilazida de litio (solución 1,05 mol/l en n-hexano, 8,57 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió tetrahidrofurano (4 ml) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió 1 mol/l ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos se lavaron con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. A la mezcla del residuo y trietilamina (1,25 ml) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió difenilfosforilazida (0,71 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 1/4) para dar el compuesto del título (0,94 g).

Ejemplo 2

El compuesto del Ejemplo 2 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 3

3-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1-(2-hidroxietil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b] piridin-2-ona

A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (33 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió hidruro sódico (55%, 10 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de 2-bromoetilo (0,04 ml) y una cantidad catalítica de yoduro sódico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) - metanol (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,02 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se

secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida.

Los sólidos residuales se suspendieron en éter dietílico y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (21 mg).

5 Ejemplo 4

5-Cloro-3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

10 A una mezcla de ácido 2,6-dicloronicotínico (0,58 g) y clorhidrato de 2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,7 g) en 1-metil-2-pirrolidona (4 ml) se le añadió hidruro sódico (55%, 0,35 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida. A los sólidos obtenidos se les añadieron 1,4-dioxano (5 ml), trietilamina (0,31 ml) y difenilfosforilazida (0,24 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/3) para dar el compuesto del título (0,16 g).

20 Ejemplos 5 y 6

Los compuestos de los Ejemplos 5 and 6 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando los materiales de partida correspondientes.

25 Ejemplo 7

5-(n-Butoxicarbonil)-3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 Una mezcla de 5-cloro-3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,14 g), acetato de paladio (II) (7 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (12 mg), trietilamina (0,13 ml) y n-butanol (2 ml) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó a 130 °C en una atmósfera de monóxido de carbono en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó con 1 mol/l ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/2) para dar el compuesto del título (0,13 g).

Ejemplo 8

40 5-Carboxi-3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla de 5-(n-butoxicarbonil)-3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,11 g), tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (43 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo 1 mol/l ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (23 mg).

50 Ejemplo 9

5-Cloro-3-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

55 Una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitropiridina (0,97 g), 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (1,81 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,87 ml) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo.

El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar 6-cloro-2-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-3-nitropiridina (1,24 g). A la suspensión de la 6-cloro-2-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-3-nitropiridina obtenida (0,6 g) y bromuro de níquel (II) (13 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) - metanol (4 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,14 g) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 10 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/3 - 2/3) para dar 3-amino-6-cloro-2-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]piridina (0,48 g). La 3-amino-6-cloro-2-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]piridina obtenida (0,28 g) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml). A la solución se añadió hidruro sódico (55%, 66 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió trifosgeno (59 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/3) para dar el compuesto del título (0,18 g).

Ejemplos 10 y 11

Los compuestos de los Ejemplos 10 y 11 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 12 y 13

Los compuestos de los Ejemplos 12 y 13 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 y Ejemplo 8 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 14

El compuesto del Ejemplo 14 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1, Ejemplo 7 y el Ejemplo 8 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 15

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 4-cloro-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (0,22 g), clorhidrato de 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxianilina (0,4 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,37 ml) en acetonitrilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua. A la mezcla se le añadió acetato de etilo, y el material insoluble se recogió por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y acetato de etilo y se secaron a presión reducida para dar 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de etilo (91 mg). A este material se añadieron metanol (2 ml) y una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (0,9 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió tetrahidrofurano (1 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió 1 mol/l ácido clorhídrico (1,0 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar ácido 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-2-metoxipirimidin-5-carboxílico (57 mg). A este material se añadieron 1,4-dioxano (1 ml), trietilamina (0,049 ml) y difenilfosforilazida (0,026 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/5). El producto se suspendió en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogió por filtración. El material recogido se lavó con el mismo disolvente, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 16

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-ciano-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de metil (0,41 g), clorhidrato de 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,81 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,73 ml) en acetonitrilo (9 ml) se agitó a 120 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 2-cloro-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,88 g). A la suspensión del 2-cloro-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,35 g) en dimetilsulfóxido (6 ml) se le añadieron una solución de cianuro potásico (0,13 g) en agua (1 ml) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (25 mg) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó con agua dos veces y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogieron. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-2-cianopirimidin-5-carboxilato de metilo (0,22 g). Al 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-2-cianopirimidin-5-carboxilato de metilo obtenido

(0,12 g) se le añadieron tetrahidrofurano (3 ml), agua (1,5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar ácido 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-2-cianopirimidin-5-carboxílico (75 mg). A este material se le añadieron 1,4-dioxano (2 ml), trietilamina (0,066 ml) y difenilfosforilazida (0,034 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/11/3) para dar el compuesto del título (46 mg).

Ejemplo 17

2-Carbamoil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-ciano-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona (43 mg) en dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadieron una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (0,14 ml) y una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,02 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de sulfito sódico, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1), y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (3 mg).

Ejemplo 18

2-Carboxi-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A 9-[2-cloro-5-(2,3 -difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-ciano-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona (0,12 g) se le añadió ácido clorhídrico (solución al 20% en etanol, 3 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida. Los cristales obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-etoxicarbonil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (93 mg). A la 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-etoxicarbonil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona obtenida (50 mg) se le añadieron tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml), agua (2 ml) e hidróxido de litio monohidrato (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en éter dietílico y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (22 mg).

Ejemplo 19

2-Amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 2-cloro-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,58 g), azida sódica (0,37 g), agua (1 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar 2-azido-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-pirimidin-5-carboxilato de metilo (0,56 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml). A la solución se le añadieron trifenilfosfina (0,43 g) y agua (1,5 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/2) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida. Los sólidos obtenidos se disolvieron en ácido acético (5 ml). A la solución se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 11 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (2 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron ácido clorhídrico 2 mol/l (2,5 ml) y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y los cristales recogidos se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar

clorhidrato del ácido 2-amino-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]pirimidin-5-carboxílico (58 mg). A este material se le añadieron 1,4-dioxano (1 ml), trietilamina (0,064 ml) y difenilfosforilazida (0,027 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (32 mg).

Ejemplo 20

3-[2-Cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo-[4,5-b]piridin-2-ona

A una mezcla de ácido 2-cloronicotínico (0,13 g) y 2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)anilina (0,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron polvo de cobre (6 mg) y carbonato potásico (0,13 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (0,42 ml) y difenilfosforilazida (0,26 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/2) para dar el compuesto del título (48 mg).

Ejemplo 21

El compuesto del Ejemplo 21 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 20 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 22

9-[2-Cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 4-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (0,4 g), 2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil) anilina (0,69 g) e hidruro sódico (55%, 98 mg) en 1-metil-2-pirrolidona (8 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 2/1) para dar 4-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenilaminolpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,42 g). A este material se le añadieron etanol (8 ml), tetrahidrofurano (2 ml) y una solución acuosa 5 mol/l de hidróxido sódico (1,77 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar ácido 4-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenilamino]pirimidin-5-carboxílico (0,37 g). El ácido 4-[2-cloro-5-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilsulfonil)fenilamino]pirimidin-5-carboxílico obtenido (0,1 g) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml). A la solución se le añadieron trietilamina (0,094 ml) y difenilfosforilazida (0,058 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/2 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (80 mg).

Ejemplo 23

El compuesto del Ejemplo 23 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 22 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 24

3-[2-Cloro-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]-piridin-2-ona

A una solución de 3-(2-cloro-5-(1-metil-1-feniletiltio)fenil)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (50 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxisbenzoico (78 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de tiosulfato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en un disolvente mixto (*n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg).

Ejemplo 25

El compuesto del Ejemplo 25 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 24 usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo 26

3-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 10 Una mezcla de 2-cloro-3-nitropiridina (0,12 g), 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,26 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 130 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) - metanol (4 ml). A la solución se le añadieron bromuro de níquel (II) (9 mg) y borohidruro sódico (89 mg) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 67/33 - 35/65) para dar 3-amino-2-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]piridina (62 mg). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). A la solución se le añadieron hidruro sódico (55%, 20 mg) y tiofosgeno (0,012 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/2) para dar el compuesto del título (28 mg).

Ejemplo 27

30

1-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

- A una solución de 4-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)anisol (0,2 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hidruro sódico (55%, 21 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 4-cloro-3-nitropiridina (78 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) - metanol (5 ml). A la solución se le añadieron bromuro de níquel (II) (5 mg) y borohidruro sódico (53 mg) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 9/1) para dar 3-amino-4-{*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]amino}piridina (53 mg). Este material se disolvió en diglima (1 ml) y la solución se agitó a 150 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 10/1). El producto obtenido se disolvió en acetato de etilo. A la solución se le añadieron éter dietílico y *n*-hexano, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (6 mg).

Ejemplos 28 a 30

- 55 Los compuestos de los Ejemplos 28 a 30 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 31

- 60 El compuesto del Ejemplo 31 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 15 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 32

- 65 El compuesto del Ejemplo 32 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1, en el Ejemplo 7 y en el Ejemplo 8 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 33 y 34

Los compuestos de los Ejemplos 33 y 34 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 y en el Ejemplo 8 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 35 y 36

Los compuestos de los Ejemplos 35 y 36 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 24 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 37

3-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-5-metoxicarbonil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Una mezcla de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-yodopiridin-2-carboxilato de metilo (0,14 g), 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,18 g), tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (13 mg) y *tert*-butóxido sódico (48 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se calentó a reflujo durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (0,02 ml) y la mezcla se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2 - 1/3) para dar el compuesto del título (81 mg).

Ejemplo 38

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-etoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una suspensión de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (1,75 g) en acetonitrilo (30 ml) se le añadieron 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (1,98 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,15 ml) a -20 °C, y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/3 - 9/11). El producto se suspendió en un disolvente mixto (n-hexano/éter dietílico = 3/1), y se recogió por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar 6-cloro-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-5-nitro-pirimidina (1,34 g). A la solución de la 6-cloro-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-5-nitropirimidina obtenida (0,15 g) en 1-metil-2-pirrolidona (1 ml) se le añadió etóxido sódico (solución al 20% en etanol, 0,21 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-etoxi-5-nitro-pirimidina (0,12 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) - metanol (3 ml). A la solución se le añadió polvo de platino al 10%-carbón (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 2/3) para dar 5-amino-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-etoxipirimidina (70 mg). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadió hidruro sódico (55%, 23 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con el mismo disolvente y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg).

Ejemplo 39

El compuesto del Ejemplo 39 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 38 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 40

3-[2-Cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilitio)fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

Una mezcla de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-yodo-4-metilpiridin-2-carboxilato de etilo (0,2 g), 2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilitio)anilina (0,15 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (23 mg), 4,5-bis(difenil-fosfino)-

9,9-dimetilxanteno (29 mg) y *terc*-butóxido sódico (66 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar el compuesto del título (90 mg).

Ejemplo 41

- 10 El compuesto del Ejemplo 41 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 42

- 15 3-[2-Cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una solución de 3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletiltio)-fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (90 mg) en cloruro de metileno (4 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (76 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa al 10% de sulfito sódico, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título (71 mg).

Ejemplo 43

5-Carboxi-3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 30 A una mezcla de 3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)-fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (36 mg), tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (56 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg).

Ejemplos 44 y 45

- 40 Los compuestos de los Ejemplos 44 y 45 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 46 a 116

- 45 Los compuestos de los Ejemplos 46 a 116 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 y en el Ejemplo 43 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 117 a 141

- 50 Los compuestos de los Ejemplos 117 a 141 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40, en el Ejemplo 42 y en el Ejemplo 43 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 142

- 55 5-Carboxi-3-[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una solución de 5-etoxicarbonil-3-{4-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-etoxi]-2-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil}-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (15 mg), que se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando 4-[2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-etoxi]-2-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)anilina en lugar de 2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletiltio)anilina, en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (solución 1 mol/l en tetrahidrofurano, 0,031 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida para dar 5-etoxicarbonil-3-[2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (12 mg). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se

ha descrito en el Ejemplo 43 usando este material en lugar de 3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-5-etoxi-carbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

5 Ejemplos 143 a 146

Los compuestos de los Ejemplos 143 a 146 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 142 usando los materiales de partida correspondientes.

10 Ejemplo 147

3-[2-Cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-5-[1-(etoxicarbonil-oxi)etoxicarbonil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- 15 A una mezcla de 5-carboxi-3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-fenil-etilsulfonil)fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (49 mg), carbonato potásico (17 mg) y yoduro potásico (8 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió cloruro de 1-etoxicarboniloxietilo (0,015 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1- 1/2) para dar el compuesto del título (29 mg).
- 20

Ejemplos 148 a 150

- 25 Los compuestos de los Ejemplos 148 a 150 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 147 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 151

- 30 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-(2-hidroxi-2-propil)-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)-fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (30 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió yoduro de metilmagnesio (solución 3 mol/l en éter dietílico, 0,061 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano-n-hexano/acetato de etilo = 2/3) para dar el compuesto del título (4 mg).
- 35
- 40

Ejemplo 152

- 45 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-hidroximetil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)-fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (87 mg) en tetrahidrofurano (1,6 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución al 0,99 mol/l en tolueno, 0,65 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (63 mg).
- 50

Ejemplo 153

- 55 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-formil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

- A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)-fenil]-5-hidroximetil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (15 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (0,3 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano - n-hexano/acetato de etilo = 2/3) para dar el compuesto del título (12 mg).
- 60

65

Ejemplo 154

3-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-5-hidroximetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

5 A una solución de 5-carboxi-3-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencil-oxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (28 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1,2 mol/l en tetrahidrofurano, 0,21 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la
10 mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (6 mg).

15 Ejemplo 155

El compuesto del Ejemplo 155 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 154 usando los materiales de partida correspondientes.

20 Ejemplo 156

El compuesto del Ejemplo 156 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 y el Ejemplo 152 usando los materiales de partida correspondientes.

25 Ejemplo 157

3-{5-[6-(2-Acetilaminoetoxi)-2,3-difluorobenciloxi]-2-clorofenil}-5-hidroximetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

30 A 3-(5-[6-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-2,3-difluorobenciloxi]-2-clorofenil)-5-hidroximetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (40 mg) se le añadió ácido clorhídrico (solución 4 mol/l en acetato de etilo, 2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar clorhidrato de 3-{5-[6-(2-aminoetoxi)-2,3-difluoro-benciloxi]-2-clorofenil}-5-hidroximetil-
35 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (12 mg). A este material se le añadieron cloruro de metileno (2 ml), tetrahidrofurano (1 ml), piridina (0,1 ml) y anhídrido acético (0,003 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (10 mg).

Ejemplo 158

45 El compuesto del Ejemplo 158 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 40 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 159

50 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-7-metil-5-(tetrazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)-fenil]-5-ciano-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (47 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) se le añadieron cloruro de amonio (0,1 g) y azida
55 sódica (0,12 g), la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después se agitó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. A la mezcla se le añadió agua, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 3/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (33 mg).

60 Ejemplo 160

65 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-hidroxi-carbamimidoil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il-sulfonil)fenil]-5-ciano-7-metil- 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,13 g) en etanol (4 ml) se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (91 mg) y carbonato potásico (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 4/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,1 g).

Ejemplo 161

3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)fenil]-7-metil-5-(4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona

A una solución de 3-[2-cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-ilsulfonil)-fenil]-5-hidroxicarbamimidoil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,1 g) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (62 mg) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hidruro sódico (55%, 38 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (62 mg).

Ejemplo 162

El compuesto del Ejemplo 162 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 17 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 163

El compuesto del Ejemplo 163 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 9 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 164

5-Bromo-3-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ona

Una mezcla de 3,5-dibromo-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirazina (0,26 g), 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,25 g), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (34 mg), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (43 mg) y *terc*-butóxido sódico (0,1 g) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de argón durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 mol/l, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron cloruro de metileno (5 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 ml). A la solución se le añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (58 mg) e hidruro sódico (55%, 32 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (84 mg).

Ejemplo 165

El compuesto del Ejemplo 165 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 7 y en el Ejemplo 8 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 166

El compuesto del Ejemplo 166 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 1, en el Ejemplo 7 y en el Ejemplo 8 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 167

3-[2-Cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletiltio)fenil]-5-hidroximetil-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-imidazo [4,5-b]piridin-2-ona

- 5 A una solución de 5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletiltio)fenil]-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (24 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidrato de fluoruro de tetra(n-butil)amonio (31 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/2) para dar el compuesto del título (10 mg).

Ejemplo 168

- 15 El compuesto del Ejemplo 168 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 42 y en el Ejemplo 167 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 169

- 20 5-Carboxi-3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b] piridin-2-ona

- A una solución de 3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-5-hidroximetil-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (40 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (0,4 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron sucesivamente *tert*-butanol (1,5 ml), agua (0,15 ml), dihidrogenofosfato sódico dihidrato (10 mg), 2-metil-2-butenol (18 mg) y una solución de cloruro sódico (20 mg) en agua (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 1 mol/l y agua, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (19 mg).

Ejemplo 170

- 35 9-[2-Cloro-4-etoxicarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona

- Una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-2-metil-5-nitropirimidina (0,14 g), 2-[4-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de etilo (0,23 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 ml) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 105 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 4/1 - 2/3) para dar 2-[5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-5-nitropirimidin-4-ilamino)fenoxi]acetato de etilo (0,16 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (4 ml), metanol (2 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (30 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). A la solución se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (88 mg) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hidruro sódico (55%, 59 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 3/7) para dar el compuesto del título (70 mg).

- 55 Ejemplo 171

9-[2-Cloro-4-etoxicarbonilmetoxi-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

- 60 Una mezcla de 4-cloro-6-metoxi-2-metoximetil-5-nitropirimidina (0,64 g), 2-[4-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de etilo (0,96 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,46 ml) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 100 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 2/3) para dar

2-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-5-nitro-pirimidin-4-ilamino)fenoxi]acetato de etilo (0,47 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (8 ml), metanol (4 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (0,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml). A la solución se le añadió trifosgeno (95 mg) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hidruro sódico (55%, 122 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/3) para dar el compuesto del título (0,35 g).

Ejemplos 172 a 218

Los compuestos de los Ejemplos 172 a 218 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 o en el Ejemplo 171 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 219 a 225

Los compuestos de los Ejemplos 219 a 225 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 o en el Ejemplo 171 y Ejemplo 167 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 226 a 232

Los compuestos de los Ejemplos 226 a 232 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 42 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 233

El compuesto del Ejemplo 233 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170, Ejemplo 42 y en el Ejemplo 167 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 234

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-hidroxifenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-metiloxifenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (80 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) - metanol (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/3) para dar el compuesto del título (22 mg).

Ejemplo 235

El compuesto del Ejemplo 235 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 234 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 236 a 241

Los compuestos de los Ejemplos 236 a 241 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 o Ejemplo 171 y Ejemplo 234 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 242

6-Cloro-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxycarbonilmetoxi-fenil]-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 4,6-dicloro-2-metil-5-nitropirimidina (2,7 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,19 ml) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió una solución de 2-[4-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de metilo (2,52 g) en acetonitrilo (20 ml), gota a gota, en refrigeración hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar 2-[5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-(6-cloro-2-metil-5-nitropirimidin-4-ilamino)fenoxi]acetato de metilo

(0,82 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (20 ml), metanol (20 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (0,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). A la solución se le añadieron 1,1'-carbonildiimidazol (0,48 g) e hidruro sódico (55%, 0,19 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,77 g).

Ejemplos 243 y 244

Los compuestos de los Ejemplos 243 y 244 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 242 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 245

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una mezcla de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-carbonilmetoxifenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,58 g) en etanol (15 ml) - tetrahidrofurano (7,5 ml) se le añadió borohidruro sódico (0,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/2 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,52 g).

Ejemplo 246

9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-hidroxi-metil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-acetiloximetil-9-[2-cloro-4-etoxicarbonil-metoxi-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,1 g) en tetrahidrofurano (3,3 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 0,99 mol/l en tolueno, 1 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 6/1) para dar el compuesto del título (30 mg).

Ejemplos 247 a 261

Los compuestos de los Ejemplos 247 a 261 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 245 o en el Ejemplo 246 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 262

El compuesto del Ejemplo 262 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 157 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 263

Clorhidrato de 9-[4-(2-aminoetoxi)-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (50 mg) y trietilamina (0,016 ml) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,008 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). A la solución se le añadió azida sódica (12 mg) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 3/7) para dar 9-[4-(2-azidoetoxi)-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (45 mg). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) - metanol (1 ml). A la solución se le añadió polvo de platino al 10%-carbono (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol.

A la solución se le añadió ácido clorhídrico (solución 4 mol/l en acetato de etilo, 0,05 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (39 mg).

Ejemplo 264

El compuesto del Ejemplo 264 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 157 usando clorhidrato de 9-[4-(2-aminoetoxi)-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona en lugar de clorhidrato de 3-{5-[6-(2-aminoetoxi)-2,3-difluorobenciloxi]-2-clorofenil}-5-hidroximetil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

Ejemplo 265

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxi-2-metil-1-propoxi)-fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-carbonilmetoxifenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (34 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1 mol/l en tetrahidrofurano, 0,31 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/4) para dar el compuesto del título (4 mg).

Ejemplo 266

6-(n-Butoxicarbonil)-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 6-cloro-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencil-oxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,62 g), acetato de paladio (II) (26 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (48 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml) en n-butanol (8 ml) - dimetilsulfóxido (12 ml) se agitó a 110 °C en una atmósfera de monóxido de carbono, en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 6 horas. El material insoluble se retiró por filtración. Al filtrado se le añadió ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en éter dietílico y se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,55 g).

Ejemplos 267 y 268

Los compuestos de los Ejemplos 267 y 268 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 266 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 269

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 6-(n-butoxicarbonil)-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxifenil]-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,82 g) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 0,93 mol/l en n-hexano, 4,03 ml) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,6 g).

Ejemplo 270

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-formil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,1 g) en cloruro de metileno (3 ml) se le oxidó de añadió manganeso (IV) (272 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/1 - 1/3) para dar el compuesto del título (80 mg).

Ejemplo 271

El compuesto del Ejemplo 271 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 265 usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo 272

El compuesto del Ejemplo 272 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 270 usando los materiales de partida correspondientes.

10 Ejemplo 273

9-[4-Carboximatoxi-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

15 Una mezcla de 2-acetiloximetil-9-[2-cloro-4-etoxicarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (60 mg) e hidróxido de litio monohidrato (81 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) - metanol (2 ml) - agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (42 mg).

20 Ejemplos 274 a 290

Los compuestos de los Ejemplos 274 a 290 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

25 Ejemplos 291 a 298

Los compuestos de los Ejemplos 291 a 298 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 o en el Ejemplo 171 y el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

30 Ejemplo 299

2-Carboxi-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

35 A una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (0,23 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió óxido de cromo (VI) (0,27 g) y el volumen total se ajustó a 1 ml añadiendo agua. A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,14 g) en acetona (5 ml) se le añadió esta solución, gota a gota, en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió 2-propanol (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El material insoluble se lavó con agua, acetato de etilo y éter dietílico sucesivamente. El filtrado y los lavados se combinaron y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/ metanol = 1/1) para dar el compuesto del título (4 mg).

45

Ejemplo 300

9-[4-Carboxi-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

50 A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-hidroxi-metilfenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (11 mg) en cloruro de metileno (2 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (19 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 1/3) para dar 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-formilfenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (9 mg). A este material se le añadieron *tert*-butanol (1 ml), agua (0,5 ml), tetrahidrofurano (1 ml), dihidrogenofosfato sódico (4 mg), 2-metil-2-butenol (0,006 ml) y clorito sódico (6 mg) sucesivamente, y la mezcla se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los cristales residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 3/1) y se recogieron por filtración. Los cristales residuales se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (4 mg).

60

Ejemplo 301

El compuesto del Ejemplo 301 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 300 usando los materiales de partida correspondientes.

65

Ejemplo 302

9-[2-Cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-2-(1-hidroxietil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

5 A una solución de 2-(1-acetiloxietil)-9-[2-cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]- 6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,33 g), que se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 171 usando 2-(1-acetiloxietil)-4-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidina y 2-[4-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de etilo en lugar de 4-cloro-6-metoxi-2-metoximetil-5-nitropirimidina y 10 2-[4-amino-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benciloxi)fenoxi]acetato de etilo, respectivamente, en etanol (2 ml) - tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió etóxido sódico (solución al 20% en etanol, 0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/9) para dar el compuesto del título (0,17 g)

Ejemplo 303

20 El compuesto del Ejemplo 303 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 302 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 304

25 2-Acetil-9-[2-cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
A una solución de 9-[2-cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)fenil]-2-(1-hidroxietil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,17 g) en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (0,37 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/6) para dar el compuesto del título (0,1 g)

Ejemplos 305 y 306

35 Los compuestos de los Ejemplos 305 y 306 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 304 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 307

40 2-Acetil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
Una mezcla de 2-acetil-9-[2-cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,18 g), monohidrato del ácido p-tolueno-sulfónico (12 mg), ortoformiato de trimetilo (1 ml) y metanol (1 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo) para dar 9-[2-cloro-4-etoxycarbonilmetoxi-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-6-metoxi-2-(1,1-dimetoxietil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (74 mg). Este material se disolvió en etanol (1 ml) - tetrahidrofurano (1 ml). A la solución se le añadió borohidruro sódico (45 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml). A la solución se le añadieron ácido clorhídrico concentrado (0,1 ml) y agua (0,1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (25 mg).

Ejemplos 308 y 309

60 Los compuestos de los Ejemplos 308 y 309 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 310

65 2-Carboximetil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona
Una mezcla de 2,4-dicloro-6-metoxi-5-nitropirimidina (0,24 g), 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,26 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente

durante una noche. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración, y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/2) para dar 2-cloro-N-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,4 g). Una mezcla de 2-cloro-N-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,29 g), malonato de dietilo (0,1 ml) y carbonato de cesio (1,83 g) en 1,2-dimetoxietano (2 ml) se agitó a 100 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar 2-{4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metoxi-5-nitropirimidin-2-il}malonato de dietilo (0,27 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (6 ml), metanol (2 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (50 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se añadieron trifosgeno (50 mg) e hidruro sódico (55%, 64 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 3/7) para dar 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-fenil]-2-bis(etoxicarbonil)metil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,2 g). La mezcla de la 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-bis(etoxicarbonil)metil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona obtenida (80 mg), hidróxido de litio monohidrato (0,11 g), tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (67 mg).

Ejemplos 311 y 312

Los compuestos de los Ejemplos 311 y 312 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 310 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 313

2-Carboximetil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[4-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi]-2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-2-bis(etoxicarbonil)metil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,32 g), que se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 310 usando 4-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etoxi]-2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxi-benciloxi)anilina en lugar de 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina, en tetrahidrofurano (4,2 ml) se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (solución 1 mol/l en tetrahidrofurano, 8,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 9/1) para dar 9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)-fenil]-2-bis(etoxicarbonil)metil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,24 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (7 ml), metanol (3,5 ml), agua (3,5 ml) e hidróxido de litio monohidrato (0,31 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 7/3) para dar el compuesto del título (0,14 g).

Ejemplo 314

9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-(2-hidroxietil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-carboximetil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (20 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1,03 mol/l en tetrahidrofurano, 0,08 ml) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (11 mg).

Ejemplo 315

El compuesto del Ejemplo 315 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 314 usando los materiales de partida correspondientes.

5

Ejemplo 316

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-etoxicarbonilmetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

10 Una mezcla de 2-carboximetil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencil-oxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (67 mg) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (5 mg) en etanol (4 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/9) para dar el compuesto del título (65 mg).

15 Ejemplo 317

2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida

20 A una solución de 9-[4-carboximatoxi-2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)fenil]-6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (80 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (48 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió metilamina (solución al 40% en metanol, 1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 6/1) para dar el compuesto del título (63 mg).

25

Ejemplo 318

30

2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida

35 A una mezcla de 9-[4-carboximatoxi-2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-fenil]-2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,1 g), una solución acuosa al 40% de metilamina (0,06 ml), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (34 mg) y trietilamina (0,1 ml) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (72 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (54 mg).

40

Ejemplos 319 a 377

45 Los compuestos de los Ejemplos 319 a 377 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 317 o el Ejemplo 318 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 378 y 379

50 Los compuestos de los Ejemplos 378 y 379 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 380

55 9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una solución de 4-cloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,3 g), 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,49 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,26 ml) en acetonitrilo (4,5 ml) se agitó a 130 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 1 día. A la mezcla de reacción se le añadió agua (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El material insoluble se recogió por filtración. El material recogido se lavó con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo (0,71 g). El 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-fenilamino]-6-metilpirimidin-5-carboxilato de etilo obtenido (0,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (1,6 ml) - metanol (1,2 ml). A la solución se le añadió una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (1,2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l (3 ml) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con

60

65

agua y se secaron a presión reducida para dar ácido 4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metilpirimidin-5-carboxílico (0,1 g). A este material se le añadieron 1,4-dioxano (4,5 ml), trietilamina (0,12 ml) y difenilfosforilazida (0,071 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 9/1) para dar el compuesto del título (0,1 g).

Ejemplo 381

2-Amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una suspensión de 2-cloro-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo (0,42 g), que se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 380 usando 2,4-dicloro-6-metilpirimidin-5-carboxilato de metilo en lugar de 4-cloro-6-metil-pirimidin-5-carboxilato de etilo, en *N,N*-dimetilformamida (12 ml) se le añadieron agua (2 ml) y azida sódica (0,26 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (12 ml), metanol (12 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (0,1 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. A la mezcla se le añadieron tetrahidrofurano (12 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se acidificó añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l. Los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para dar ácido 2-amino-4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metilpirimidin-5-carboxílico (0,35 g). A este material se le añadieron 1,4-dioxano (30 ml), tetrahidrofurano (10 ml), trietilamina (3 ml) y difenilfosforilazida (0,38 ml), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,2 g).

Ejemplo 382

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxicarbonilmetoxifenil]-2,6-dimetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-[4-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-fenoxi]acetato de metilo (0,3 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml) en acetonitrilo (6 ml) se le añadió 4,6-dicloro-2-metil-5-nitropirimidina (0,48 g) a -20 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración y la capa orgánica del filtrado se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar 2-[5-cloro-4-(6-cloro-2-metil-5-nitropirimidin-4-ilamino)-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de metilo (0,21 g). A este material se le añadieron 1,2-dimetoxietano (10 ml), malonato de dietilo (0,068 ml) y carbonato de cesio (0,37 g), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 2/1 - 1/1) para dar 2-{6-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxicarbonil-metoxifenilamino]-2-metil-5-nitropirimidin-4-il}malonato de dietilo (0,13 g). Este material se disolvió en dimetilsulfóxido (3 ml). A la solución se le añadieron cloruro de litio (63 mg) y agua (13 mg), y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (40 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 3/2 - 1/4 - acetato de etilo/ metanol = 9/1 - 3/2) para dar 2-[4-(5-amino-2,6-dimetilpirimidin-4-ilamino)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de metilo (21 mg). Este material se suspendió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se le añadió trifosgeno (6 mg) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hidruro sódico (55%, 6 mg) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (14 mg).

Ejemplo 383

El compuesto del Ejemplo 383 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 382 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 384

El compuesto del Ejemplo 384 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 385

El compuesto del Ejemplo 385 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 38 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 386 a 395

Los compuestos de los Ejemplos 386 a 395 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 usando los derivados de anilina preparados usando los materiales de partida correspondientes de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo de Referencia 152, en lugar de 2-[4-amino-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]acetato de etilo.

Ejemplo 396

2-Carboximatoxi-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-cloro-N-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,13 g) y glicolato de etilo (38 mg) en 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) se le añadió hidruro sódico (55%, 21 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 7/3 - 2/3) para dar 2-[4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metoxi-5-nitropirimidin-2-il]acetato de etilo (22 mg). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 310 usando este material en lugar de 2-[4-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenilamino]-6-metoxi-5-nitropirimidin-2-il] malonato de dietilo.

Ejemplo 397

2-Amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-cloro-N-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,33 g) en 1-metil-2-pirrolidona (5 ml) se le añadió ftalimida potásica (0,26 g) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1), y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar 2-cloro-N-[6-metoxi-5-nitropirimidin-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-4-il]-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,26 g). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (8 ml), metanol (3 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (50 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 5 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. A la suspensión del residuo en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadió trifosgeno (50 mg) a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió hidruro sódico (55%, 64 mg) en refrigeración hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/9) para dar 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,1 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). A la solución se añadió monohidrato de hidrazina (0,039 ml), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (71 mg).

Ejemplo 398

2-Amino-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2,4-dicloro-6-metoxi-5-nitropirimidina (1,79 g) en acetonitrilo (21 ml) se añadieron 2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (2,18 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,28 ml) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 3/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar 2-cloro-*N*-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (3,15 g). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 397 usando este material en lugar de 2-cloro-*N*-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina.

Ejemplo 399

2-Cloro-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 171 usando 2-cloro-*N*-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2-fluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxianilina en lugar de 2-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-5-nitropirimidin-4-ilamino)fenoxi]acetato de etilo.

Ejemplo 400

2-Acetilamino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 2-amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (29 mg) y anhídrido acético (3 ml) se agitó a 110 °C en un recipiente de reacción equipado con un condensador de reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se le añadieron metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 2 ml) y agua (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se añadió un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/1) y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 401

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-2-dimetilamino-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 2-cloro-*N*-(2-cloro-6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxianilina (0,1 g), clorhidrato de dimetilamina (41 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,13 ml) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y éter dietílico, y se secaron a presión reducida para dar 2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-*N*-(6-metoxi-2-dimetilamino-5-nitropirimidin-4-il)-4-metoxianilina (86 mg). El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 171 usando este material en lugar de 2-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-5-nitropirimidin-4-ilamino)fenoxi]acetato de etilo.

Ejemplo 402

9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-(2-hidroxiacetil-amino)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una mezcla de 2-amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (40 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió cloruro de acetoxiacetilo (0,078 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (1 ml) - tetrahidrofurano (2 ml). A la solución se le añadió metóxido sódico (solución al 28% en metanol, 0,05 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4 mg).

Ejemplo 403

2-Carboximetilamino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona

A una mezcla de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,27 g), carbonato potásico (0,12 g) y yoduro sódico (13 mg) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se le añadió 1-bromo-3,3-dimetoxipropano (0,087 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). A la solución se le añadió monohidrato de hidrazina (0,1 ml), el recipiente de reacción se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo) para dar 2-amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7-(3,3-dimetoxipropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,23 g). A la solución de la 2-amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7-(3,3-dimetoxi-propil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona obtenida (0,15 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (9 mg) y di(*tert*-butil)dicarbonato (0,1 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (4 ml) y carbonato potásico (0,1 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/9) para dar 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7-(3,3-dimetoxipropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,14 g). Este material se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml). A la solución se le añadieron hidruro sódico (55%, 17 mg) y bromoacetato de metilo (0,037 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 mol/l, la mezcla se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/4) para dar 2-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-metoxicarbonilmetilamino]-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7-(3,3-dimetoxipropil)-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,14 g). Este material se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). A la solución se le añadieron ácido clorhídrico concentrado (0,15 ml) y agua (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron hidróxido de litio monohidrato (0,19 g), metanol (2 ml) y agua (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 4/1) para dar 2-[N-(*tert*-butoxicarbonil)-N-carboximetilamino]-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxi-benciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,11 g). A este material se le añadió ácido clorhídrico (solución 4 mol/l en acetato de etilo, 3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/ metanol = 4/1). El producto obtenido se suspendió en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 1/3) y se recogió por filtración. El material recogido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (30 mg).

Ejemplos 404 y 405

Los compuestos de los Ejemplos 404 y 405 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 403 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 406

El compuesto del Ejemplo 406 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 314 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 407

9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-(2-hidroxietilamino)-6-metoxi-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona

Una mezcla de 2-cloro-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona (50 mg), 2-aminoetanol (19 mg), etanol (1 ml) y 1-metil-2-pirrolidona (0,5 ml) se agitó a 150 °C en un tubo cerrado herméticamente en radiación con microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 2/3 - acetato de etilo). El producto obtenido se suspendió en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y se recogió por filtración. El

material recogido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (5 mg).

Ejemplos 408 y 409

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 408 y 409 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 407 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 410

- 10 9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-2-dimetilaminometil-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona

A una solución de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,34 g) y trifenilfosfina (0,43 g) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) se le añadió tetracloruro de carbono (1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 10% de cloruro sódico y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/20) para dar 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-clorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,34 g). La mezcla de la 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-fenil]-2-clorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona obtenida (50 mg), dimetilamina (solución acuosa al 50%, 0,1 ml) y yoduro sódico (14 mg) en 2-propanol (1 ml) - acetonitrilo (1 ml) se agitó a 60 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo - acetato de etilo/metanol = 7/3). El producto obtenido se suspendió en éter dietílico y se recogió por filtración. El material recogido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (12 mg).

Ejemplos 411 y 412

- 30 Los compuestos de los Ejemplos 411 y 412 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 410 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 413

- 35 2-(*terc*-Butoxicarbonilaminometil)-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Una mezcla de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxi-fenil]-2-clorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,1 g) y azida sódica (15 mg) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en ácido clorhídrico 0,5 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1-1/4). El producto obtenido se suspendió en un disolvente mixto (*n*-hexano/acetato de etilo = 1/1) y se recogió por filtración. El material recogido se secó a presión reducida para dar 2-azidometil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro- 8H-purin-8-ona (74 mg). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (5 ml), etanol (1 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 9/1 - metanol) para dar 2-aminometil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (44 mg). A este material se le añadieron tetrahidrofurano (3 ml), trietilamina (0,1 ml) y di(*terc*-butil)dicarbonato (28 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: *n*-hexano/acetato de etilo = 1/1 - 1/4) para dar el compuesto del título (36 mg).

Ejemplo 414

- 60 Clorhidrato de 2-aminometil-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilaminometil)-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (36 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (solución 4 mol/l en acetato de etilo, 2 ml) en refrigeración hielo, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió éter dietílico y el material insoluble se recogió por filtración. El material recogido se lavó con éter dietílico y se secaron a presión reducida para dar el

compuesto del título (14 mg).

Ejemplo 415

- 5 El compuesto del Ejemplo 415 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 302 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 416

- 10 2-Aminometil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

Se preparó 9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-clorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 410 usando los materiales de partida correspondientes. Se preparó 2-azidometil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 413 usando 9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-clorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona en lugar de 9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-clorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona. A 2-azidometil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (0,1 g) se le añadieron tetrahidrofurano (10 ml) y polvo de platino al 10%-carbono (50 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El material insoluble se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (94 mg).

Ejemplo 417

- 25 2-Acetilaminometil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona

A una mezcla de 2-aminometil-9-[2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona (94 mg) y piridina (0,1 ml) en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió anhídrido acético (0,055 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo = 1/1 - acetato de etilo). El producto obtenido se suspendió en éter dietílico y se recogió por filtración. El material recogido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (44 mg).

Ejemplo 418

2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(5-hidroximetil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-il)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida

A una solución de 2-{4-[5-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-il]-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi}-N,N-dimetilacetamida (40 mg) en tetrahidrofurano (0,6 ml) se le añadió fluoruro de tetra(n-butil)amonio (solución 1 mol/l en tetrahidrofurano, 1,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con 1 mol/l ácido clorhídrico, agua y salmuera sucesivamente, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró a presión reducida. Los sólidos residuales se suspendieron en un disolvente mixto (n-hexano/acetato de etilo = 2/1) y se recogieron por filtración. Los sólidos recogidos se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 419

El compuesto del Ejemplo 419 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 43 usando 2-[5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(5-hidroximetil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona-3-il)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida en lugar de 3-[2-cloro-4-metoxi-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)fenil]-5-etoxicarbonil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

Ejemplos 420 a 424

Los compuestos de los Ejemplos 420 a 424 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 o el Ejemplo 171 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 425 a 432

Los compuestos de los Ejemplos 425 a 432 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 o Ejemplo 171 y en el Ejemplo 418 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 433 y 434

Los compuestos de los Ejemplos 433 y 434 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 245 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 435 a 441

Los compuestos de los Ejemplos 435 a 441 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 442

El compuesto del Ejemplo 442 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170 y en el Ejemplo 273 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 443 a 460

Los compuestos de los Ejemplos 443 a 460 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 317 o Ejemplo 318 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplos 461 y 462

Los compuestos de los Ejemplos 461 y 462 se prepararon de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 170, Ejemplo 273 y Ejemplo 318 usando los materiales de partida correspondientes.

Ejemplo 463

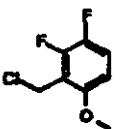
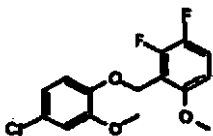
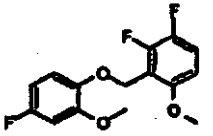
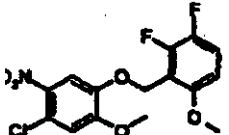
El compuesto del Ejemplo 463 se preparó de una manera similar a la que se ha descrito en el Ejemplo 154 usando los materiales de partida correspondientes.

Los compuestos que se describen en la Tabla 105 pueden prepararse fácilmente de una manera similar a la que se ha descrito en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia.

Las Tablas 1 a 29 y las Tablas 30 a 104 muestran la estructura química y los datos de RMN ^1H de los compuestos anteriores de los Ejemplos de Referencia 1 a 211 y de los Ejemplos 1 a 463, respectivamente.

Las abreviaturas en estas tablas: "Nº Ref", "Nº Ej.", "Estruc." y "Disolv.", representan el número del Ejemplo de Referencia, el número de Ejemplo, la estructura química y el disolvente de medición de RMN ^1H , respectivamente.

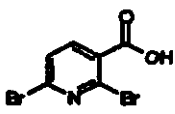
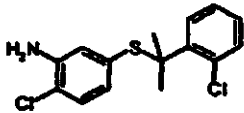
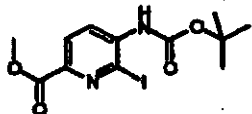
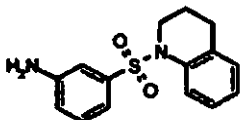
[Tabla 1]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
1		(CDCl ₃) 3,88 (3H, s), 4,6-4,75 (2H, m), 6,556,65 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
2		(CDCl ₃) 3,817 (3H, s), 3,822 (3H, s), 5,05-5,2 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
3		(CDCl ₃) 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,05-5,2 (2H, m), 6,5-6,65 (3H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
4		(CDCl ₃) 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,2-5,3 (2H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,17,2 (1H, m), 7,86 (1H, s)

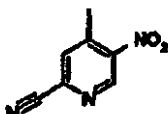
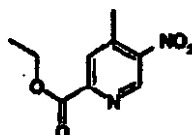
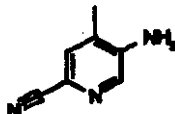
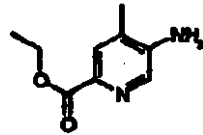
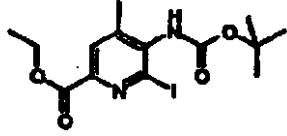
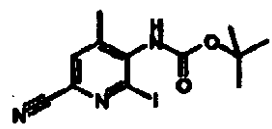
N° Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
5		(CDCl ₃) 3,89 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,2-5,3 (2H, m), 6,6-6,65 (1H, m), 6,7 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,1 Hz)
6		(CDCl ₃) 3,4-4,0 (8H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,8 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m)
7		(CDCl ₃) 3,2-3,6 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,55-6,7 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m)
8		(DMSO-d ₆) 3,65 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,9-6,95 (2H, m), 7,47,55 (1H, m)
9		(DMSO-d ₆) 3,72 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,955,05 (2H, m), 6,85-7,1 (3H, m), 7,4-7,55 (1H, m)

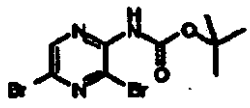
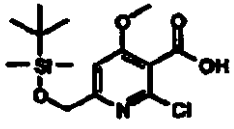
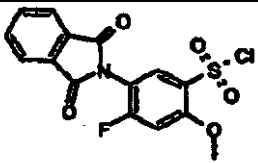
[Tabla 2]

N° Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
10		(DMSO-d ₆) 5,28 (1H, s), 5,38 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz)
11		(DMSO-d ₆) 1,62 (6H, s), 5,39 (2H, s), 6,23 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,2-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m)
12		(CDCl ₃) 1,6-1,75 (2H, m), 2,49 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,75-3,85 (2H, m), 4,2 (2H, s a), 6,8-6,9 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,0-7,3 (4H, m), 7,7-7,8 (1H, m)
13		(CDCl ₃) 3,77 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,15-5,2 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 6,78 (1H, s a), 6,84 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,97 (1H, s a)
14		(DMSO-d ₆) 3,96 (3H, s), 7,42 (1H, s)

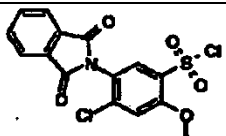
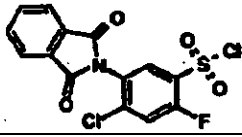
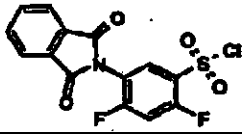
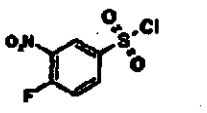
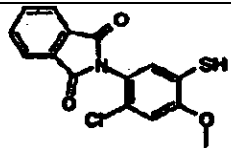
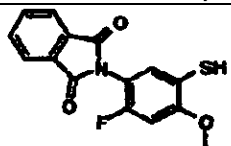
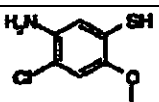
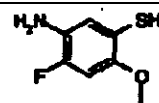
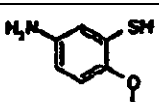
Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
15		(DMSO-d ₆) 7,83 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 13,94 (1H, s a)
16		(CDCl ₃) 1,81 (6H, s), 3,84 (2H, s a), 6,356,45 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,05-7,2 (3H, m), 7,44 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,2 Hz)
17		(DMSO-d ₆) 1,49 (9H, s), 3,87 (3H, s), 7,958,05 (2H, m), 8,68 (1H, s)
18		(CDCl ₃) 1,6-1,75 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,7-3,85 (4H, m), 6,75-6,8 (1H, m), 6,857,25 (6H, m), 7,7-7,8 (1H, m)

[Tabla 3]

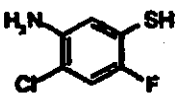
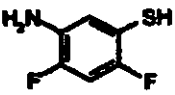
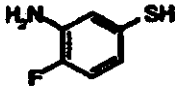
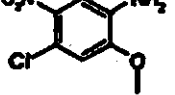
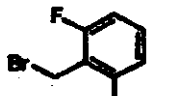
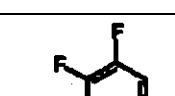
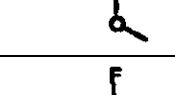
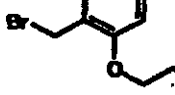
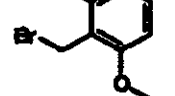
Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
19		(CDCl ₃) 2,72 (3H, s), 7,7-7,76 (1H, m), 9,21 (1H, a)
20		(CDCl ₃) 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,72 (3H, s), 4,52 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,13 (1H, s), 9,22 (1H, s)
21		(CDCl ₃) 2,18 (3H, s), 4,11 (2H, s a), 7,36 (1H, s), 8,04 (1H, s)
22		(CDCl ₃) 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,21 (3H, s), 4,02 (2H, s a), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,86 (1H, s), 8,09 (1H, s)
23		(CDCl ₃) 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 (9H, s), 2,41 (3H, s), 4,44 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,16 (1H, s a), 7,9 (1H, s)
24		(CDCl ₃) 1,52 (9H, s), 2,4 (3H, s), 6,22(1H, s a), 7,49 (1H, s)

N° Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
25		(CDCl ₃) 1,55 (9H, s), 7,35 (1H, s a), 8,42 (1H, s)
26		(DMSO-d ₆) 0,12 (6H, s), 0,93 (9H, s), 3,91 (3H, s), 4,7 (2H, s), 7,13 (1H, s), 13,65 (1H, s a)
27		(CDCl ₃) 4,12 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 7,958,05 (3H, m)

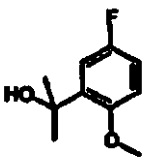
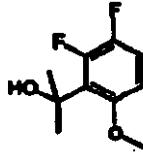
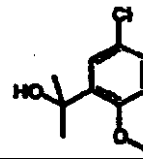
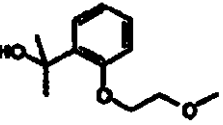
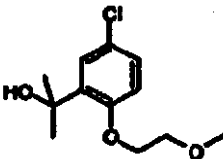
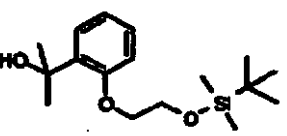
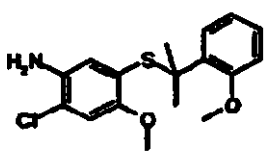
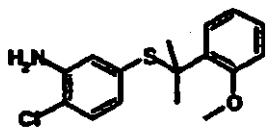
[Tabla 4]

N° Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
28		(CDCl ₃) 4,13 (3H, s), 7,32 (1H, s), 7,8-7,9 (2H, m), 7,95-8,05 (3H m)
29		(CDCl ₃) 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,86-7,9 (2H, m), 7,95-8,05 (3H, m)
30		(CDCl ₃) 7,25-7,35 (1H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 7,95-8,1 (3H, m)
31		(CDCl ₃) 7,55-7,65 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 8,75-8,8 (1H, m)
32		(CDCl ₃) 3,87 (1H, s), 3,95 (3H, s), 7,02 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,75-7,85 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m)
33		(CDCl ₃) 3,78 (1H, s), 3,94 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,75-7,85 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m)
34		(DMSO-d ₆) 3,71 (3H, s), 4,71 (1H, s), 4,88 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,86 (1H, s)
35		(CDCl ₃) 3,41 (2H, s a), 3,68 (1H, s), 3,8 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,5 Hz)
36		(CDCl ₃) 3,42 (1H, s), 3,64 (2H, s a), 3,84 (3H, s), 6,2-6,3 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz)

[Tabla 5]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
37		(CDCl ₃) 3,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 3,88 (2H, s a), 6,68 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz)
38		(CDCl ₃) 3,44 (1H, s), 3,56 (2H, s a), 6,65-6,75 (1H, m), 6,75 6,85 (1H, m)
39		(CDCl ₃) 3,34 (1H, s), 3,71 (2H, s a), 6,55-6,65 (1H, m), 6,7 6,75 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 8,3 Hz)
40		(CDCl ₃) 3,94 (3H, s), 4,05 (2H, s a), 6,82 (1H, s), 7,36 (1H, s)
41		(CDCl ₃) 3,91 (3H, s), 4,55 4,65 (2H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
42		(CDCl ₃) 3,89 (3H, s), 4,55-4,6 (2H, m), 6,55-6,6 (1H, m), 7,0-7,15 (1H, m)
43		(CDCl ₃) 3,47 (3H, s), 3,75-3,85 (2H, m), 4,15-4,2 (2H, m), 4,55-4,6 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
44		(CDCl ₃) 3,91 (3H, s), 4,72 (2H, s), 6,8 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,95-7,05 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
45		(CDCl ₃) 1,66 (3H, s), 1,67 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,08 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m)

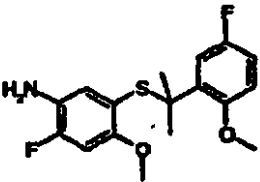
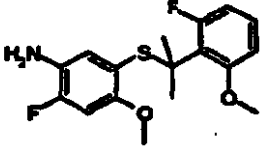
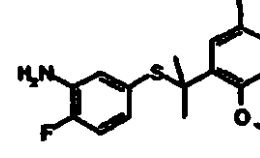
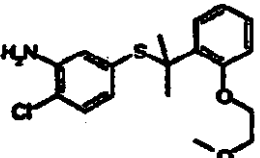
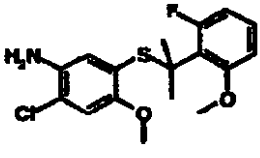
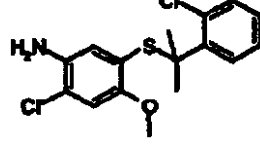
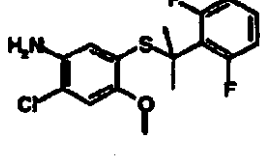
[Tabla 6]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
46		(CDCl ₃) 1,59 (6H, s), 3,89 (3H, s), 4,05 (1H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,07,1 (1H, m)
47		(CDCl ₃) 1,67 (3H, s), 1,68 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,04 (1H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m)
48		(CDCl ₃) 1,59 (6H, s), 3,86 (1H, s), 3,9 (3H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,6 Hz)
49		(CDCl ₃) 1,63 (6H, s), 3,44 (3H, s), 3,75-3,85 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,63 (1H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m)
50		(CDCl ₃) 1,61 (6H, s), 3,44 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 4,15-4,2 (2H, m), 4,41 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,5 Hz)
51		(CDCl ₃) 0,11 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,63 (6H, s), 3,95-4,05 (2H, m), 4,14,2 (2H, m), 4,35 (1H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,257,35 (1H, m)
52		(CDCl ₃) 1,73 (6H, s), 3,5 (2H, s a), 3,6 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,35 (1H, s), 6,7 (1H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,7 Hz), 7,15-7,3 (1H, m)
53		(CDCl ₃) 1,72 (6H, s), 3,83 (2H, s a), 3,92 (3H, s), 6,35-6,45 (2H, m), 6,86,85 (1H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)

[Tabla 7]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
54		(CDCl ₃) 1,8-1,85 (6H, m), 3,89 (2H, s a), 6,46 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,17,2 (1H, m)
55		(CDCl ₃) 1,83 (3H, s), 1,84 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,91 (2H, s a), 6,44 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 1,9 Hz), 6,55-6,65 (2H, m), 6,95-7,1 (2H, m)
56		(CDCl ₃) 1,74 (6H, s), 3,64 (2H, s a), 3,93 (3H, s), 6,21 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz), 7,27,3 (1H, m)
57		(CDCl ₃) 1,73 (6H, s), 3,34 (2H, s a), 3,93 (3H, s), 6,2-6,3 (1H, m), 6,656,75 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
58		(CDCl ₃) 1,66 (6H, s), 3,6 (3H, s), 3,76 (2H, s a), 6,06-6,15 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m)
59		(CDCl ₃) 1,71 (6H, s), 3,21 (2H, s a), 3,57 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,39 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,51 (1H, d, J = 12,3 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,97,0 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 1,7 Hz), 7,15-7,25 (1H, m)
60		(CDCl ₃) 1,82 (3H, s), 1,83 (3H, s), 3,55 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 6,456,65 (3H, m), 6,65-6,8 (2H, m), 7,17,2 (1H, m)
61		(CDCl ₃) 1,81 (3H, s), 1,82 (3H, s), 2,7-4,0 (8H, m), 6,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,55-6,7 (2H, m), 6,97,05 (1H, m)

[Tabla 8]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
62		(CDCl3) 1,68 (6H, s), 3,27 (2H, s a), 3,56 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,45-6,65 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 2,9 Hz), 6,8-6,95 (2H, m)
63		(CDCl3) 1,81 (3H, s), 1,82 (3H, s), 3,25 (2H, s a), 3,54 (3H, s), 3,84 (3H, B), 6,45-6,65 (3H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m)
64		(CDCl3) 1,68 (6H, s), 3,57 (2H, s a), 3,9 (3H, s), 6,4-6,55 (2H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 6,8-6,95 (2H, m)
65		(CDCl3) 1,73 (6H, s), 3,48 (3H, s), 3,75-3,9 (4H, m), 4,2-4,25 (2H, m), 6,35-6,45 (2H, m), 6,8-6,85 (1H, m), 6,0-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,9 Hz), 7,2-7,26 (1H, m)
66		(DMSO-d6) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,78 (2H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,72 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15-7,25 (1H, m)
67		(CDCl3) 1,81 (6H, s), 3,51 (2H, s a), 3,55 (3H, s), 6,41 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,05-7,2 (3H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
68		(CDCl3) 1,81,85 (6H, m), 3,52 (3H, s), 3,59 (2H, s a), 6,6 (1H, s), 6,71 (1H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,2 (1H, m)

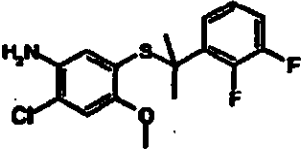
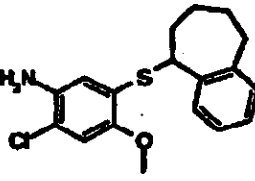
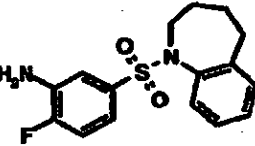
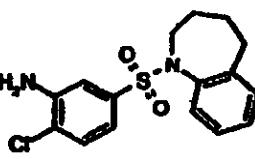
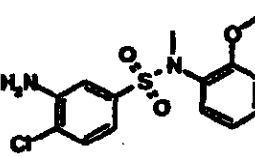
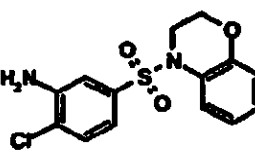
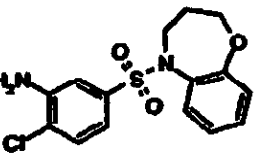
[Tabla 9]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
69		(CDCl ₃) 1,83 (3H, s), 1,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,86 (2H, s a), 6,46 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 6,5 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 6,66-6,75 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,1-7,2 (1H, m)
70		(CDCl ₃) 1,726 (3H, s), 1,728 (3H, s), 3,86 (2H, s a), 6,4-6,5 (2H, m), 6,95-7,15 (4H, m), 7,2-7,3 (1H, m)
71		(CDCl ₃) 1,69 (6H, s), 3,8-3,95 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,75-6,95 (3H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,2 Hz)
72		(CDCl ₃) 1,68 (6H, s), 3,8-3,95 (5H, m), 6,42 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,0-7,05 (2H, m), 7,2 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,7 Hz)
73		(CDCl ₃) 1,7 (6H, s), 3,47 (3H, s), 3,8-3,95 (4H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,6 Hz)
74		(CDCl ₃) 1,69 (6H, s), 3,52 (2H, s a), 3,63 (3H, s), 6,37 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,3 (2H, m), 7,4-7,45 (2H, m)
75		(CDCl ₃) 1,68 (6H, s), 3,24 (2H, s a), 3,6 (3H, s), 6,43 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,55 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m)

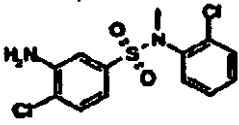
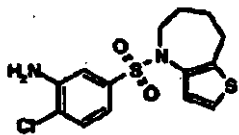
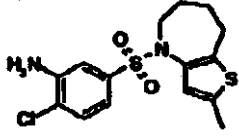
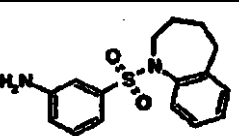
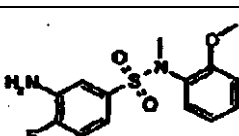
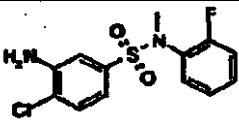
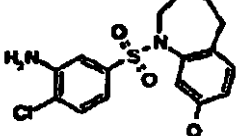
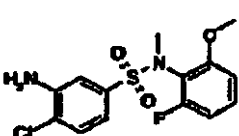
[Tabla 10]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
76		(CDCl3) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 3,24 (2H, s a), 3,54 (3H, s), 6,466,55 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,07,1 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
77		(CDCl3) 1,8 (6H, s), 3,22 (2H, s a), 3,53 (3H, s), 6,4-6,55 (2H, m), 7,057,2 (3H, m), 7,4-7,45 (1H, m)
78		(CDCl3) 1,72 (6H, s), 2,84 (3H, s), 3,19 (2H, s a), 3,61 (3H, s), 6,32 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,95-7,25 (4H, m)
79		(CDCl3) 1,8-1,85 (6H, m), 3,28 (2H, s a), 3,51 (3H, s), 6,51 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,62 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,7-6,85 (2H, m), 7,05 7,2 (1H, m)
80		(CDCl3) 1,66 (6H, s), 3,29 (2H, s a), 3,6 (3H, s), 6,45-6,6 (2H, m), 6,856,95 (1H, m), 7,05-7,3 (3H, m)
81		(CDCl3) 1,67 (6H, s), 3,5-3,7 (5H, m), 6,47 (1H, s), 6,75 (1H, s), 6,856,95 (1H, m), 7,1-7,3 (3H, m)
82		(CDCl3) 1,67 (6H, s), 3,5-3,65 (5H, m), 6,49 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,157,3 (3H, m), 7,35-7,45 (1H, m)
83		(CDCl3) 1,74 (6H, s), 3,45-3,6 (5H, m), 6,45 (1H, s), 6,7 (1H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m)

[Tabla 11]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
84		(CDCl ₃) 1,738 (3H, s), 1,741 (3H, s), 3,5-3,65 (5H, m), 6,55 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,75-6,95 (2H, m), 7,07,1 (1H, m)
85		(CDCl ₃) 1,4-2,25 (6H, m), 2,7-2,85 (1H, m), 3,3-3,85 (6H, m), 4,5-4,6 (1H, m), 6,63 (1H, a), 6,76 (1H, s), 6,9-7,05 (2H, m), 7,05-7,1 (2H, m)
86		(CDCl ₃) 1,45 1,65 (2H, m), 1,751,9 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 3,2-4,2 (4H, m), 6,95-7,3 (7H, m)
87		(CDCl ₃) 1,5-1,65 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 3,55-3,85 (2H, m), 4,22 (2H, s a), 7,0-7,05 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,17,3 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz)
88		(CDCl ₃) 3,2 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,2 (2H, s a), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,25-7,35 (3H, m)
89		(CDCl ₃) 3,75-3,9 (4H, m), 4,24 (2H, s a), 6,83 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,5 Hz), 6,85-7,0 (3H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,5 Hz)
90		(CDCl ₃) 1,8-1,96 (2H, m), 3,6-4,05 (4H, m), 4,19 (2H, s a), 6,9-7,1 (4H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,6 Hz)

[Tabla 12]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
91		(CDCl ₃) 3,21 (3H, s), 4,26 (2H, s a), 7,05-7,1 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,4-7,45 (1H, m)
92		(CDCl ₃) 1,45-1,55 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,25-2,4 (2H, m), 3,5 3,9 (2H, m), 4,22 (2H, s a), 6,9-7,05 (4H, m), 7,3 (1H, d, J = 8,2 Hz)
93		(CDCl ₃) 1,4-1,5 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 2,15-2,3 (2H, m), 2,37 (3H, d, J = 0,8 Hz), 3,5-3,8 (2H, m), 4,23 (2H, s a), 6,7-6,75 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,3 (1H, d, J = 8,4 Hz)
94		(CDCl ₃) 1,4-1,65 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 3,3-4,0 (4H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,957,05 (1H, m), 7,05-7,35 (6H, m)
95		(CDCl ₃) 3,2 (3H, s), 3,5 (3H, s), 3,86 (2H, s), 6,8-6,85 (1H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,0-7,1 (3H, m), 7,25-7,35 (2H, m)
96		(CDCl ₃) 3,2-3,25 (3H, m), 4,25 (2H, s a), 6,97 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,15 (1H, m), 7,25-7,35 (3H, m)
97		(CDCl ₃) 1,41,6 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,3-2,4 (2H, m), 3,5-3,95 (5H, m), 4,23 (2H, s a), 6,74 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,7 Hz), 6,84 (1H, 4 J=2,7 Hz), 7,0-7,05 (2H, m), 7,1 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz)
98		(CDCl ₃) 3,14 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,24 (2H, s a), 6,6-6,7 (1H, m), 6,76,8 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,27,3 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz)

[Tabla 13]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
99		(DMSO-d6) 3,14 (3H, s), 5,87 (2H, s), 6,94 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,4-7,45 (2H, m), 7,55-7,6 (2H, m)
100		(CDCl3) 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,47 (3H, s), 3,5-3,75 (2H, m), 4,19 (2H, s a), 6,75-6,85 (1H, m), 6,9-7,1 (3H, m), 7,2-7,35 (3H, m)
101		(CDCl3) 1,02 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,68 (3H, s), 4,2 (2H, s a), 4,3-4,45 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,05-7,26 (3H, m), 7,37,4 (2H, m)
102		(CDCl3) 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,351,5 (2H, m), 3,4-3,65 (6H, m), 4,18 (2H, s a), 6,75-6,85 (1H, m), 6,97,05 (3H, m), 7,2-7,35 (3H, m)
103		(CDCl3) 2,72 (1H, t, J = 6,5 Hz), 3,43,9 (7H, m), 4,25 (2H, s a), 6,857,05 (3H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,37,4 (2H, m)
104		(CDCl3) 3,32 (3H, s), 3,36 (3H, a); 3,73 (2H, s a), 3,9 (3H, s), 6,69 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m)
105		(CDCl3) 3,02 (3H, s), 3,6-3,75 (8H, m), 4,89 (2H, s), 6,4-6,5 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,77 (1H, s), 6,9-7,05 (1H, m)

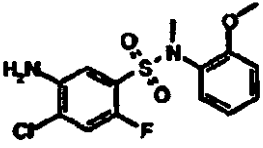
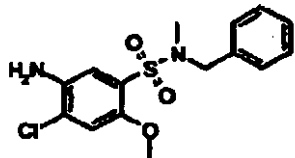
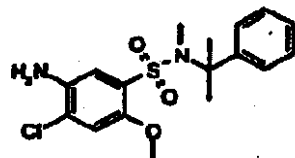
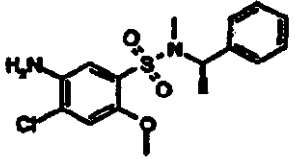
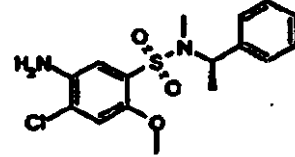
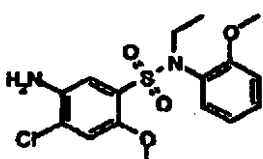
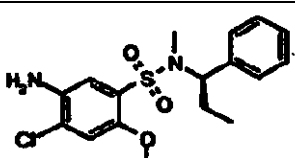
[Tabla 14]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
106		(CDCl3) 2,99 (3H, s), 3,7 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 4,85-4,95 (2H, m), 6,4-6,55 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,95-7,15 (2H, m)
107		(CDCl3) 1,55-1,75 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,4-4,0 (7H, m), 6,7-6,8 (2H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,1-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 9,9 Hz)
108		(CDCl3) 3,33 (3H, s), 3,57 (3H, s), 3,6-3,9 (5H, m), 6,8-6,85 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15-7,3 (3H, m)
109		(CDCl3) 3,35 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,84 (2H, s a), 6,9 (1H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,25-7,3 (2H, m)
110		(CDCl3) 3,3-3,35 (3H, m), 3,7-3,9 (5H, m), 6,94 (1H, s), 6,95-7,15 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m)
111		(CDCl3) 3,33 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,87 (2H, s a), 6,85-7,05 (4H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
112		(CDCl3) 1,8-1,9 (2H, m), 2,7 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,52 (3H, s), 3,8-4,0 (4H, m), 6,83 (1H, s), 6,95-7,15 (3H, m), 7,45-7,55 (2H, m)

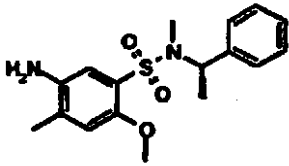
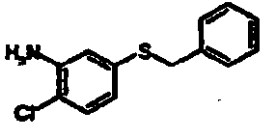
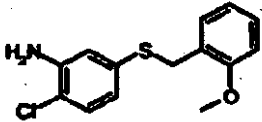
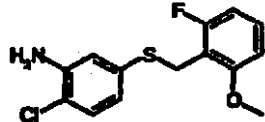
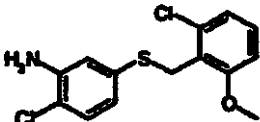
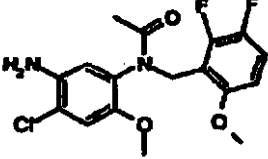
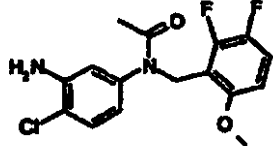
[Tabla 15]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
113		(CDCl3) 1,55-1,75 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,5-4,0 (7H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,957,1 (2H, m), 7,1-7,25 (2H, m), 7,3 (1H, s)
114		(CDCl3) 1,5-1,8 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,7-2,95 (2H, m), 3,3-4,2 (10H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,98 (1H, s), 7,28 (1H, s)
115		(CDCl3) 1,0-4,5 (15H, m), 6,55 6,65 (1H, m), 6,95-7,1 (2H, m), 7,16-7,3 (3H, m)
116		(CDCl3) 1,55-1,7 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,7-2,85 (2H, m), 3,5-4,0 (10H, m), 6,34 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,6 Hz), 6,98 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (1H, s)
117		(CDCl3) 1,55-1,7 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,65-3,8 (5H, m), 3,89 (2H, s a), 6,64 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,94 (1H, s), 7,35 (1H, s).
118		(CDCl3) 1,45 1,75 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,8-3,1 (2H, m), 3,2-4,2 (10H, m), 6,3-6,4 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s)
119		(CDCl3) 1,5-1,7 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,5 4,0 (7H, m), 6,65-6,65 (1H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,1-7,2 (1H, m), 7,31 (1H, s)

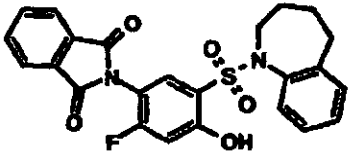
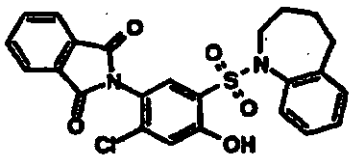
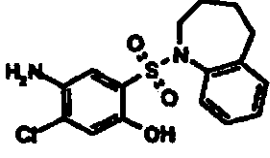
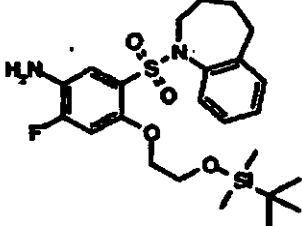
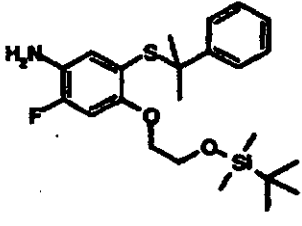
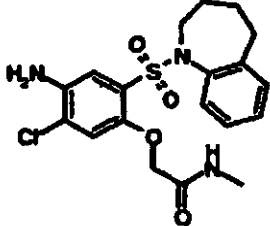
[Tabla 16]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
120		(CDCl ₃) 3,3-3,35 (3H, m), 3,52 (3H, s), 3,98 (2H, s a), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m)
121		(CDCl ₃) 2,7 (3H, s), 3,8-4,0 (6H, m), 4,32 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,25-7,4 (5H, m), 7,42 (1H, s)
122		(CDCl ₃) 1,62 (6H, s), 2,79 (3H, s), 3,8-4,05 (5H, m), 6,98 (1H, s), 7,157,4 (6H, m)
123		(CDCl ₃) 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,68 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,92 (2H, s a), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 6,93 (1H, s), 7,2-7,35 (5H, m), 7,45 (1H, s)
124		(CDCl ₃) 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,68 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,92 (2H, s a), 5,15 (1H, c, J = 7,0 Hz), 6,93 (1H, s), 7,2-7,35 (5H, m), 7,45 (1H, s)
125		(CDCl ₃) 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,51 (3H, s), 3,65-3,95 (7H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,15-7,3 (2H, m)
126		(CDCl ₃) 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,75-2,05 (2H, m), 2,79 (3H, s), 3,56 (3H, s), 3,8-3,95 (2H, m), 4,76 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,8 (1H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,42 (1H, s)

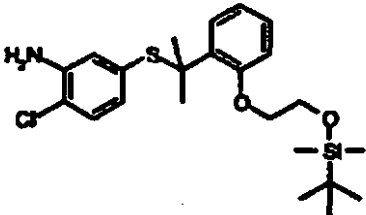
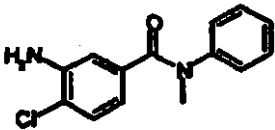
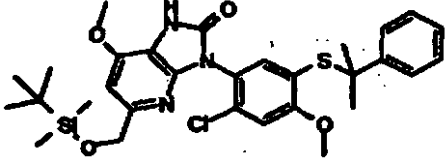
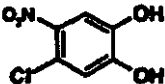
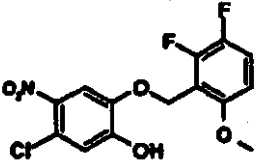
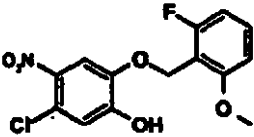
[Tabla 17]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
127		(CDCl ₃) 1,41 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,23 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,4 3,55 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,1-5,2 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,2-7,35 (6H, m)
128		(DMSO-d ₆) 4,15 (2H, s), 5,37 (2H, s), 6,5 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,2 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,2-7,4 (5H, m)
129		(CDCl ₃) 3,83 (3H, s), 3,99 (2H, s a), 4,1 (2H, s), 6,6-6,75 (2H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,3 (2H, m)
130		(DMSO-d ₆) 3,79 (3H, s), 4,05-4,1 (2H, m), 5,4 (2H, s a), 6,51 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,3 Hz), 6,75-6,9 (3H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,35 (1H, m)
131		(CDCl ₃) 3,74 (3H, s), 4,0 (2H, s a), 4,26 (2H, s), 6,7-6,85 (3H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m)
132		(CDCl ₃) 1,81 (3H, s), 3,55-3,75 (8H, m), 4,7-4,8 (1H, m), 5,15,25 (1H, m), 6,31 (1H, s), 6,35-6,45 (1H, m), 6,76 (1H, s), 6,9-7,0 (1H, m)
133		(CDCl ₃) 1,87 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,03 (2H, s a), 5,0 (2H, s), 6,29 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz), 6,4-6,5 (2H, m), 6,9-7,05 (1H, m), 7,1 (1H, d, J = 8,3 Hz)

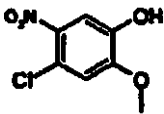
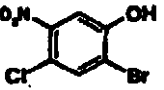
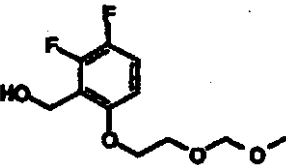
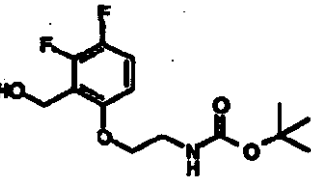
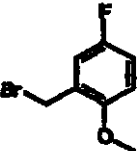
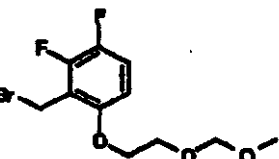
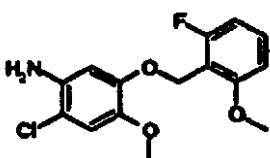
[Tabla 18]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
134		(CDCl ₃) 1,2-2,0 (4H, m), 2,5-2,65 (2H, m), 2,7-4,9 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,15-7,35 (4H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75-7,85 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,88 (1H, d, J = 1,5 Hz)
135		(CDCl ₃) 1,2-2,2 (4H, m), 2,4-5,0 (4H, m), 7,15-7,35 (5H, m), 7,54 (1H, s), 7,75-7,85 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,81 (1H, s)
136		(CDCl ₃) 1,4-1,75 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 3,0-4,4 (4H, m), 6,89 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,1-7,3 (4H, m), 7,99 (1H, s)
137		(CDCl ₃) 0,04 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,55-1,75 (2H, m), 1,85-2,0 (2H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 3,45-3,95 (6H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,7-6,85 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,957,05 (1H, m), 7,1-7,25 (2H, m), 7,3 (1H, d, J = 9,5 Hz)
138		(CDCl ₃) 0,11 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,67 (6H, s), 3,23 (2H, s a), 3,853,95 (4H, m), 6,38 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,15-7,3 (3H, m), 7,35-7,45 (2H, m)
139		(CDCl ₃) 1,4-1,7 (4H, m), 2,55-2,65 (5H, m), 3,4-3,95 (2H, m), 4,0 (2H, s), 4,34 (2H, s), 6,88 (1H, s), 6,957,05 (1H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,38 (1H, s)

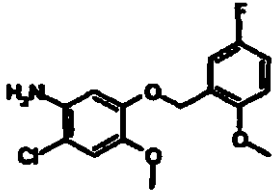
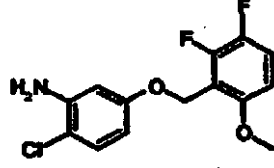
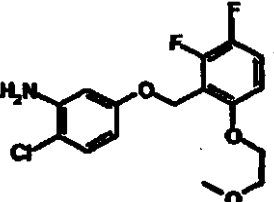
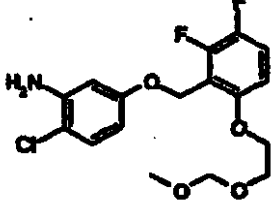
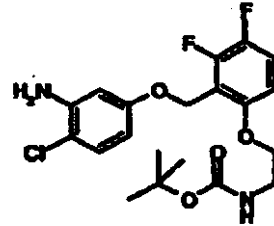
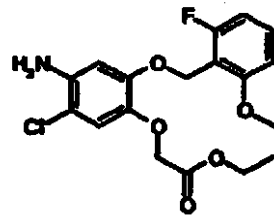
[Tabla 19]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
140		(CDCl ₃) 0,12 (6H, s), 0,92 (9H, s), 1,73 (6H, s), 3,82 (2H, s a), 4,05-4,2 (4H, m), 6,35-6,45 (2H, m), 6,756,85 (1H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
141		(CDCl ₃) 3,47 (3H, s), 3,98 (2H, s a), 6,4-6,5 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m)
142		(CDCl ₃) 0,087 (3H, s), 0,091 (3H, s), 0,95 (9H, s), 1,74 (3H, s), 1,75 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,6-4,75 (2H, m), 6,9 7,45 (8H, m), 8,67 (1H, s)
143		(DMSO-d ₆) 6,96 (1H, s), 7,52 (1H, s), 10,27 (1H, s a), 10,86 (1H, s a)
144		(CDCl ₃) 3,91 (3H, s), 5,25-5,3 (2H, m), 6,41 (1H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,1-7,25 (1H, m), 7,9 (1H, s)
145		(CDCl ₃) 3,93 (3H, s), 5,2-5,3 (2H, m), 6,45 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,03 (1H, s), 7,3-7,4 (1H, m), 7,91 (1H, s)

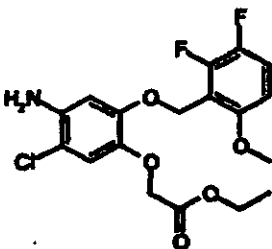
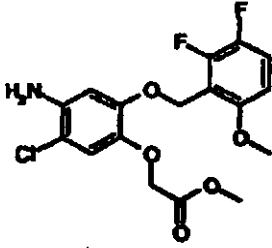
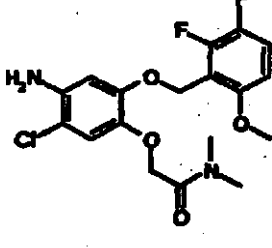
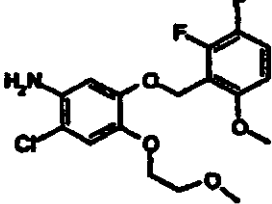
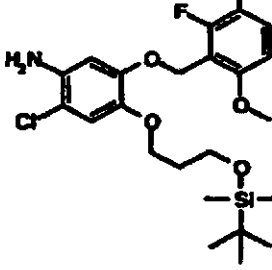
[Tabla 20]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
146		(CDCl ₃) 4,0 (3H, s), 5,71 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,61 (1H, s)
147		(CDCl ₃) 5,91 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,7 (1H, s)
148		(CDCl ₃) 3,26 (1H, t, J = 7,0 Hz), 3,38 (3H, s), 3,85-3,95 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,65-4,8 (4H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
149		(CDCl ₃) 1,45 (9H, s), 2,9-3,0 (1H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,7-4,8 (2H, m), 5,02 (1H, s a), 6,5-6,6 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
150		(CDCl ₃) 3,87 (3H, s), 4,5 (2H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m)
151		(CDCl ₃) 3,41 (3H, s), 3,9-4,0 (2H, m), 4,15-4,25 (2H, m), 4,55-4,6 (2H, m), 4,73 (2H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,0-7,15 (1H, m)
152		(CDCl ₃) 3,5-3,9 (8H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 6,55 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 6,79 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m)

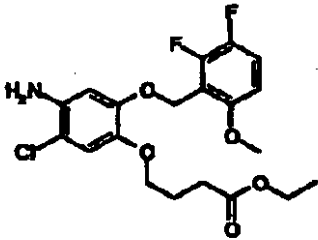
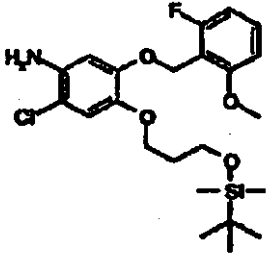
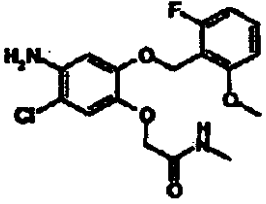
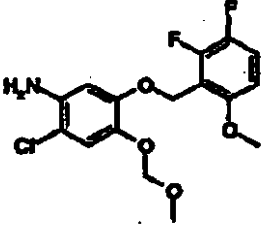
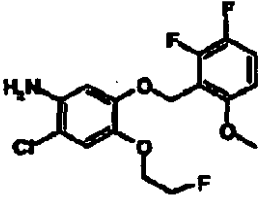
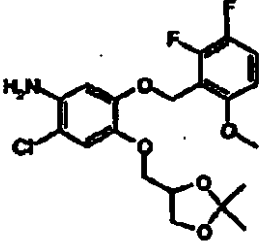
[Tabla 21]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
153		(CDCl ₃) 3,7 (2H, s a), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m)
154		(CDCl ₃) 3,83 (3H, s), 4,0 (2H, s a), 5,0-5,1 (2H, m), 6,38 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 7,057,2 (2H, m)
155		(CDCl ₃) 3,42 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 4,0-4,3 (4H, m), 5,1-5,15 (2H, m), 6,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,55-6,65 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m)
156		(CDCl ₃) 3,33 (3H, s), 3,85 3,9 (2H, m), 4,0-4,2 (4H, m), 4,66 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 6,5 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,6-6,65 (1H, m), 7,057,15 (2H, m)
157		(CDCl ₃) 1,43 (9H, s), 3,4-3,55 (2H, m), 3,95-4,15 (4H, m), 4,9-5,1 (3H, m), 6,35-6,5 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m)
158		(CDCl ₃) 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,753,95 (5H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,53 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,54 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,25-7,35 (1H, m)

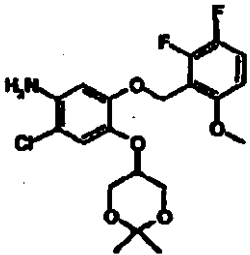
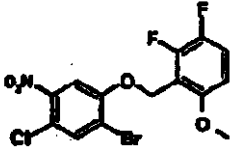
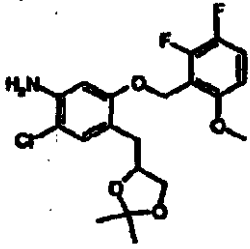
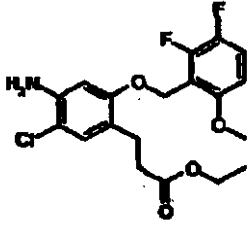
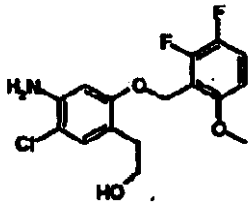
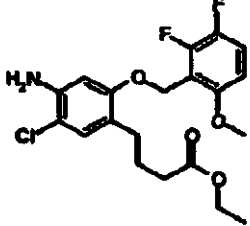
[Tabla 22]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
159		(CDCl ₃) 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,64,0 (5H, m), 4,2 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,52 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
160		(CDCl ₃) 3,73 (3H, s), 3,75-3,9 (5H, m), 4,54 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
161		(CDCl ₃) 2,93 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,7-3,9 (5H, m), 4,57 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
162		(CDCl ₃) 3,39 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 3,7-3,9 (5H, m), 4,0-4,1 (2H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,91 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
163		(CDCl ₃) 0,02 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,85-2,0 (2H, m), 3,65-3,9 (7H, m), 3,98 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m)

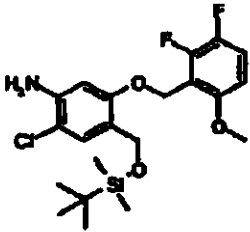
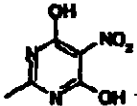
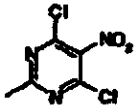
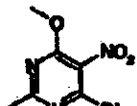
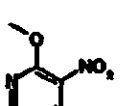
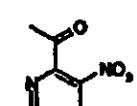
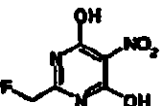
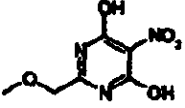
[Tabla 23]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
164		(CDCl ₃) 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,952,1 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,65-3,9 (5H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,12 (2H, c, J=7,1 Hz), 5,05-5,15 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,84 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m)
165		(CDCl ₃) 0,02 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 3,65-3,8 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,05-5,1 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,656,75 (2H, m), 6,83 (1H, s), 7,2-7,3 (1H, m)
166		(CDCl ₃) 2,63 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,64,2 (5H, m), 4,36 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 6,89 (1H, s), 7,04 (1H, s a), 7,25-7,4 (1H, m)
167		(CDCl ₃) 3,47 (3H, s), 3,65-4,0 (5H, m), 5,01 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
168		(CDCl ₃) 3,75-3,9 (5H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 4,55-4,75 (2H, m), 5,05-6,15 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,65-6,65 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
169		(CDCl ₃) 1,35 (3H, s), 1,38 (3H, s), 3,7-3,9 (7H, m), 3,95-4,1 (2H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 5,0-5,15 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,89 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)

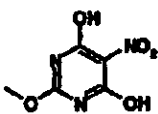
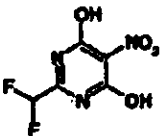
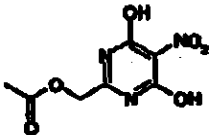
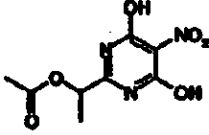
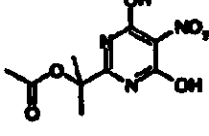
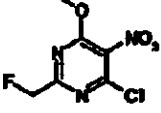
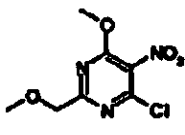
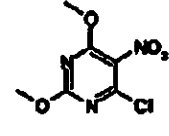
[Tabla 24]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
170		(CDCl ₃) 1,4 (3H, s), 1,45 (3H, s), 3,8 4,05 (10H, m), 5,05-5,1 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
171		(CDCl ₃) 3,89 (3H, s), 5,25-5,35 (2H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 7,1-7,25 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,77 (1H, s)
172		(CDCl ₃) 1,31 (3H, s), 1,36 (3H, s), 2,55-2,7 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,8-3,9 (4H, m), 3,97 (2H, s a), 4,2-4,3 (1H, m), 4,95-5,1 (2H, m), 6,48 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
173		(CDCl ₃) 1,2 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,452,55 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,95 (2H, s a), 4,07 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 6,48 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,0 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
174		(CDCl ₃) 1,6-1,7 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,65-3,76 (2H, m), 3,83,9 (3H, m), 3,99 (2H, s a), 5,0-5,1 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
175		(CDCl ₃) 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,751,85 (2H, m), 2,15-2,25 (2H, aa), 2,4-2,6 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,96 (2H, s a), 4,07 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,0-6,05 (2H, m), 6,49 (1H, s), 6,5-6,65 (1H, m), 6,96 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)

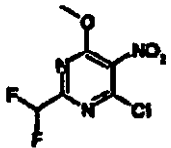
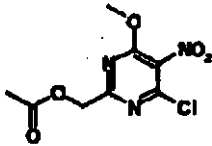
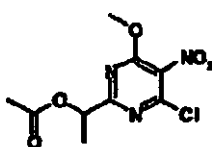
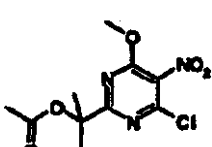
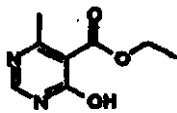
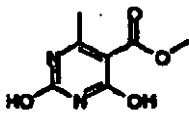
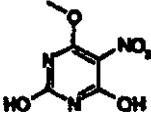
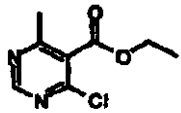
[Tabla 25]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
176		(CDCl ₃) 0,02 (6H, s), 0,89 (9H, s), 3,82 (3H, s), 3,97 (2H, s a), 4,56 (2H, s), 5,0-5,05 (2H, m), 6,48 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 7,05-7,2 (1H, m), 7,26 (1H, s)
177		(DMSO-d ₆) 2,31 (3H, s), 12,98 (2H, s a)
178		(CDCl ₃) 2,79 (3H, s)
179		(CDCl ₃) 2,67 (3H, s), 4,11 (3H, s)
180		(CDCl ₃) 4,15 (3H, s), 8,65 (1H, s)
181		(CDCl ₃) 2,72 (3H, s), 2,87 (3H, s)
182		(DMSO-d ₆) 5,32 (2H, d, J = 45,4 Hz)
183		(DMSO-d ₆) 3,35 (3H, s), 4,36 (2H, s)

[Tabla 26]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
184		(DMSO-d6) 3,94 (3H, s)
185		(DMSO-d6) 6,67 (1H, t, J = 52,9 Hz)
186		(DMSO-d6) 2,14 (3H, s), 4,97 (2H, s)
187		(DMSO-d6) 1,51 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, s), 6,33 (1H, c, J = 6,8 Hz)
188		(DMSO-d6) 1,62 (6H, s), 2,06 (3H, s)
189		(CDCl3) 4,17 (3H, s), 5,43 (2H, d, J = 46,5 Hz)
190		(CDCl3) 3,55 (3H, s), 4,16 (3H, s), 4,6 (2H, a)
191		(CDCl3) 4,08 (3H, s), 4,11 (3H, a)

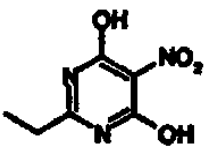
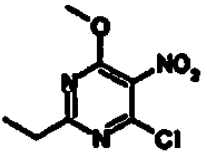
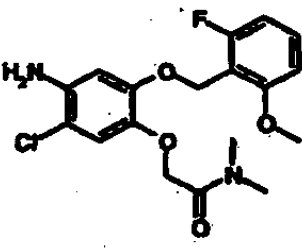
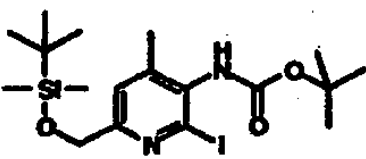
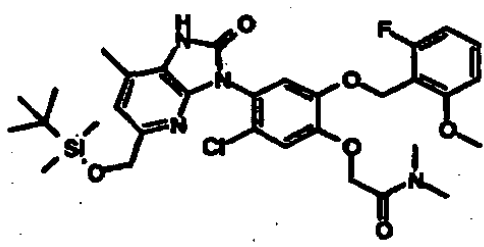
[Tabla 27]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
192		(CDCl ₃) 4,23 (3H, s), 6,51 (1H, t, J = 53,9 Hz)
193		(CDCl ₃) 2,23 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,2 (2H, a)
194		(CDCl ₃) 1,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,18 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,67 (1H, c, J = 6,9 Hz)
195		(CDCl ₃) 1,73 (6H, s), 2,09 (3H, s), 4,1 (3H, a)
196		(CDCl ₃) 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 4,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,13 (1H, s)
197		(DMSO-d ₆) 2,17 (3H, s), 3,7 (3H, s), 11,25 (2H, s a)
198		(DMSO-d ₆) 4,03 (3H, s)
199		(CDCl ₃) 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,57 (3H, s), 4,48 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,88 (1H, s)

[Tabla 28]

N° Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
200		(CDCl ₃) 2,57 (3H, s), 4,0 (3H, s)
201		(CDCl ₃) 4,18 (3H, s)
202		(CDCl ₃) 2,76 (3H, s), 5,62 (2H, d, J = 46,2 Hz)
203		(CDCl ₃) 2,25 (3H, s), 2,71 (3H, s), 5,38 (2H, s)
204		(CDCl ₃) 0,01 (6H, s), 0,86 (9H, s), 3,75 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 3,85-4,0 (4H, m), 5,05-5,15 (2H, m), 6,5 (1H, s), 6,55-6,65 (1H, m), 6,87 (1H, s), 7,05-7,2 (1H, m)
205		(CDCl ₃) 0,01 (6H, s), 0,86 (9H, s), 3,65-3,9 (7H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 5,05-5,1 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 6,86 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m)
206		(CDCl ₃) 3,71 (3H, s), 3,75-3,95 (5H, m), 4,54 (2H, s), 5,05-5,15 (2H, m), 6,53 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,2-7,35 (1H, m)

[Tabla 29]

Nº Ref	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
207		(DMSO-d6) 1,22 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,56 (2H, c, J = 7,7 Hz), 12,3-14,0 (2H, a)
208		(CDCl3) 1,35 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, c, J = 7,6 Hz), 4,12 (3H, s)
209		(CDCl3) 2,91 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,75-3,9 (5H, m), 4,56 (2H, s), 5,055,15 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,65-6,75 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,25-7,35 (1H, m)
210		(CDCl3) 0,11 (6H, s), 0,95 (9H, s), 2,36 (3H, s), 4,76 (2H, s), 5,8-6,2 (1H, s), 7,29 (1H, s)
211		(DMSO-d6) 0,05 (6H, s), 0,88 (9H, s), 2,36 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,85-5,05 (4H, m), 6,8-7,0 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 11,39 (1H, s)

[Tabla 30]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
1		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,85-7,9 (1H, m), 11,35 (1H, s)
2		(DMSO-d6) 1,65-1,7 (6H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,5 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,85-7,9 (1H, m), 11,38 (1H, s a)
3		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,95-4,05 (2H, m), 4,9-5,05 (3H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 7,97-9,5 (1H, m)
4		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,4-7,55 (2H, m), 11,58 (1H, s)
5		(DMSO-d6) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,0 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,7 ()
6		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,1 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,35-7,55 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,36 (1H, s)
7		(DMSO-d6) 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,3-1,45 (2H, m), 1,6-1,7 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,24 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,4-7,55 (2H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 11,82 (1H, s)
8		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,4-7,55 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,77 (), 12,82 ()
9		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,4-7,55 (3H, m), 11,58 (1H, s)

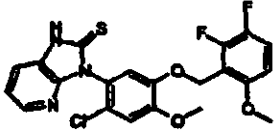
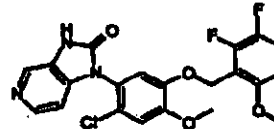
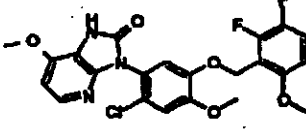
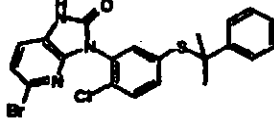
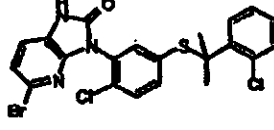
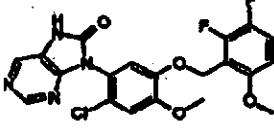
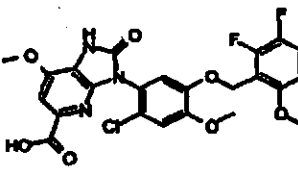
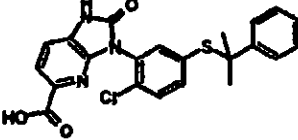
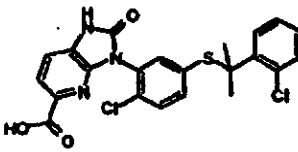
[Tabla 31]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
10		(DMSO-d ₆) 3,67 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,49 (1H, d, J=8,1 Hz), 6,856,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 11,09 (1H, s)
11		(CDCl ₃) 2,41 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,1-5,2 (2H, m), 6,55-6,6 (1H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,96 (1H, d, J=5,3 Hz), 9,5 (1H, s)
12		(DMSO-d ₆) 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,4-7,55 (3H, m), 7,86 (1H, d, J=7,8 Hz), 11,77 (1H, s), 12,87 (1H, s)
13		(DMSO-d ₆) 1,65-1,75 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,57 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,75 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,9 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,49 (1H, d, J=1,3 Hz), 11,72 (1H, s), 13,19 (s)
14		(DMSO-d ₆) 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,4-7,55 (3H, m), 11,96 (1H, s), 13,15 (1H, s a)
15		(DMSO-d ₆) 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,47,55 (2H, m), 8,11 (1H, s), 11,43 (1H, s)
16		(DMSO-d ₆) 3,8 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,55 (1H, s), 12,4 (1H, s a)
17		(DMSO-d ₆) 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,6 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,42 (1H, s), 11,96 (1H, s a)

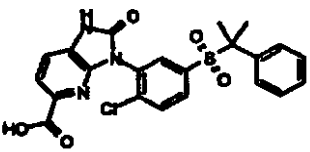
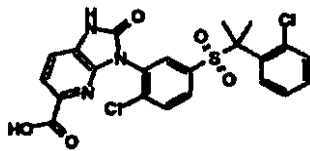
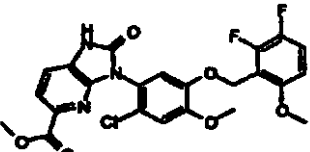
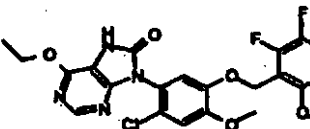
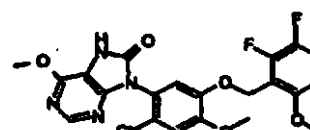
[Tabla 32]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
18		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,48 (1H, s), 12,06 (1H, s), 13,24 (1H, s a)
19		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,26 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, s), 10,94 (1H, s)
20		(DMSO-d6) 1,65-1,75 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 7,05-7,2 (4H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,55-7,6 (1H, m), 7,65-7,7 (1H, m), 7,85-7,9 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,43 (1H, s)
21		(DMSO-d6) 1,65-1,75 (2H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 7,05-7,25 (4H, m), 7,4-7,45 (1H, m), 7,5-7,55 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,75 (1H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,054,1 (1H, m), 8,15-8,2 (1H, m), 11,51 (1H, s)
22		(DMSO-d6) 1,65-1,75 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 3,7-3,85 (2H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,65-7,75 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,38 (1H, s), 8,55 (1H, s), 11,76 (1H, s)
23		(DMSO-d6) 1,65-1,75 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,42,6 (2H, m), 3,7-3,9 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 22 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, s), 11,64 (1H, s)
24		(DMSO-d6) 1,735 (3H, s), 1,744 (3H, s), 7,057,15 (1H, m), 7,25-7,45 (7H, m), 7,7 (1H, d, J = 22 Hz), 7,8-7,95 (2H, m), 11,48 (1H, s)
25		(DMSO-d6) 1,65-1,75 (2H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,7-3,9 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 22 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, d, J = 22 Hz), 8,55 (1H, s), 12,31 (1H, s a)

[Tabla 33]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
26		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 7,6-7,65 (1H, m), 8,058,15 (1H, m), 13,24 (s)
27		(DMSO-d6) 3,78 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 0,6 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,29 (1H, d, J = 0,6 Hz), 11,39 (1H, s a)
28		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 6,0 Hz), 11,44 (1H, s)
29		(DMSO-d6) 1,68 (3H, s), 1,69 (3H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 7,35-7,5 (4H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,6 (1H, s)
30		(DMSO-d6) 1,81 (3H, s), 1,83 (3H, s), 7,1-7,6 (9H, m), 11,61 (s)
31		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,457,55 (2H, m), 8,37 (1H, s), 8,55 (1H, s), 11,68 (1H, s)
32		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 12,1 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,6 (1H, s), 11,86 (1H, s), 12,94 (1H, s a)
33		(DMSO-d6) 1,68 (3H, s), 1,69 (3H, s), 7,15-7,35 (4H, m), 7,4-7,55 (4H, m), 7,6 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 11,79 (1H, s a), 12,8 (1H, s a)
34		(DMSO-d6) 1,81 (3H, s), 1,83 (3H, s), 7,05-7,25 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,78 (1H, s), 12,82 (1H, s a)

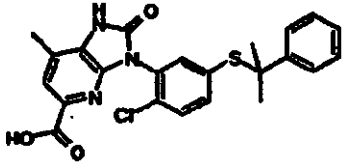
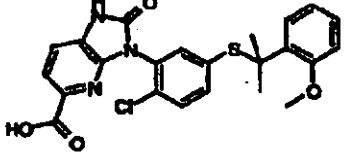
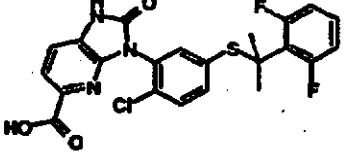
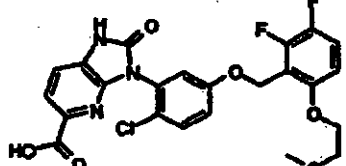
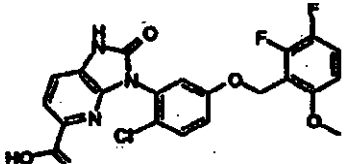
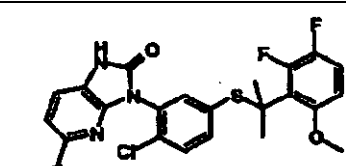
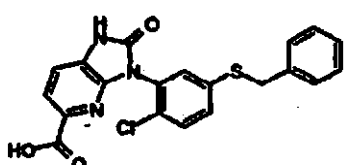
[Tabla 34]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
35		(DMSO-d6) 1,74 (3H, s), 1,76 (3H, s), 7,25-7,45 (7H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,8-7,9 (2H, m)
36		(DMSO-d6) 1,97 (3H, s), 1,98 (3H, s), 7,25-7,6 (4H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,85-7,95 (3H, m), 7,98 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,84 (1H, s), 12,5-13,5 (1H, a)
37		(DMSO-d6) 3,792 (3H, s), 3,796 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,4-7,55 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,83 (1H, s)
38		(DMSO-d6) 1,4 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,55 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 8,24 (1H, s), 11,7 (1H, s)
39		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 8,27 (1H, s), 11,77 (1H, s)

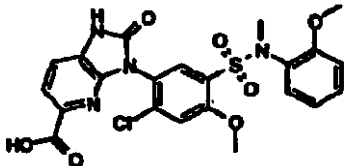
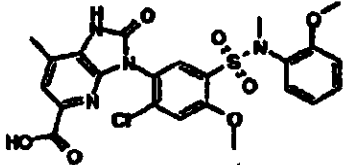
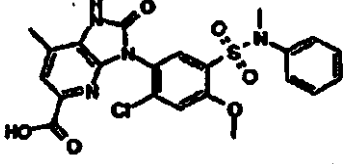
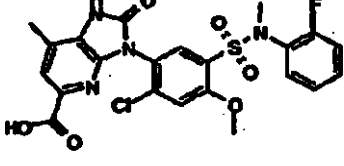
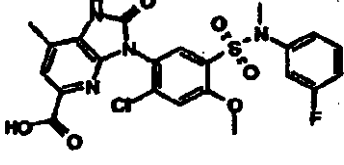
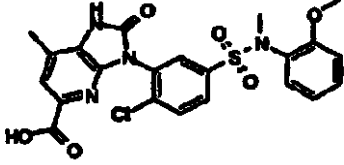
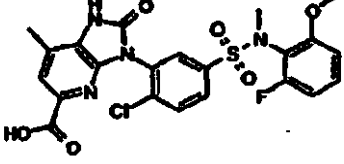
[Tabla 35]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
40		(DMSO-d6) 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65 (3H, s), 1,66 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,2-4,3 (2H, m), 7,1-7,15 (1H, m), 7,2-7,25 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,47,5 (2H, m), 7,74 (1H, s), 11,86 (1H, s)
41		(DMSO-d6) 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,41,7 (2H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 2,4-2,65 (5H, m), 3,4-3,85 (2H, m), 4,2-4,3 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,77 (1H, s), 7,85-8,05 (2H, m), 8,1-8,2 (1H, m), 12,0 (1H, a)
42		(DMSO-d6) 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74 (6H, s), 2,42 (3H, s), 3,63 (3H, s), 4,2-4,3 (2H, m), 7,25-7,4 (3H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,76 (1H, s), 11,92 (1H, s)
43		(DMSO-d6) 1,73 (3H, s), 1,74 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,66 (3H, s), 7,25-7,45 (5H, m), 7,5 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,74 (1H, s), 11,87 (1H, s), 12,7 (1H, s a)
44		(DMSO-d6) 1,65 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,05-7,3 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,4-7,6 (2H, m), 7,7 7,75 (1H, m), 11,81 (1H, s), 12,73 (1H, s a)
45		(DMSO-d6) 1,4-1,9 (4H, m), 2,4-2,6 (BH, m), 3,4-3,8 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,85-8,05 (2H, m), 8,13 (1H, s), 11,94 (1H, s), 12,81 (1H, s a)
46		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,73 (1H, s), 11,84 (1H, s), 12,73 (1H, s a)

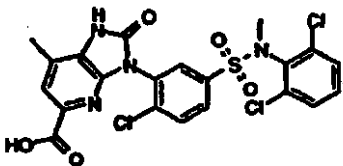
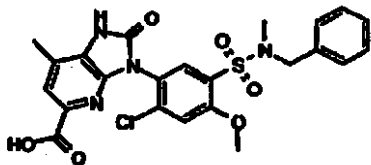
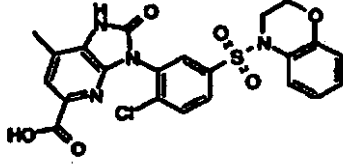
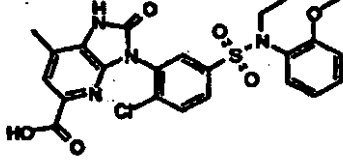
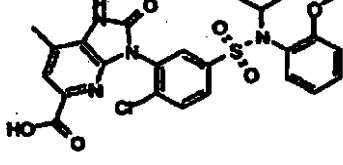
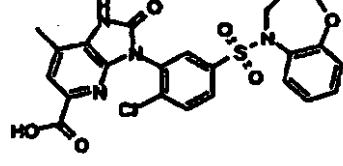
[Tabla 36]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
47		(DMSO-d ₆) 1,68 (3H, s), 1,69 (3H, s), 2,42 (3H, s), 7,15-7,35 (4H, m), 7,4 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,45-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, J = 0,5 Hz), 11,89 (1H, s), 12,76 (1H, s)
48		(DMSO-d ₆) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,1-7,25 (3H, m), 7,27 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,0-14,0 (2H, a)
49		(DMSO-d ₆) 1,83 (6H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,15-7,45 (4H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,8 (1H, d, J = 7,7 Hz), 11,014,0 (2H, a)
50		(DMSO-d ₆) 3,2 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,05-4,2 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 11,77 (1H, s), 12,82 (1H, s)
51		(DMSO-d ₆) 3,82 (3H, s), 5,1 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,45-7,55 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,78 (1H, s), 12,84 (1H, s a)
52		(DMSO-d ₆) 1,84 (6H, s), 3,72 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,37,45 (2H, m), 7,6 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,0-14,0 (2H, a)
53		(DMSO-d ₆) 4,25-4,4 (2H, m), 7,2-7,55 (7H, m), 7,55-7,7 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,0-14,0 (2H, a)

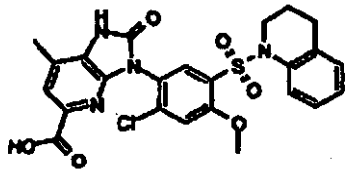
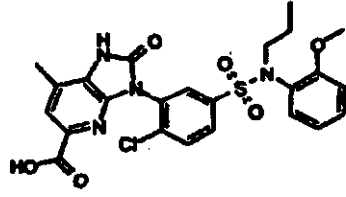
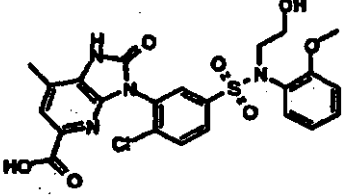
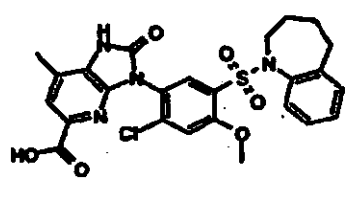
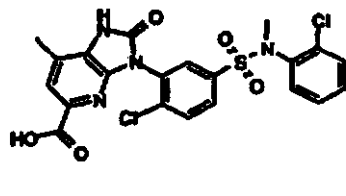
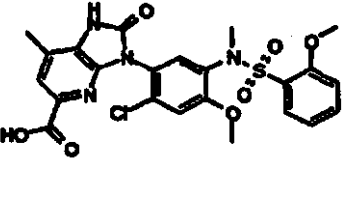
[Tabla 37]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
54		(DMSO-d6) 3,29 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,85-7,05 (2H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (2H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 11,7 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
55		(DMSO-d6) 2,38 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,55 (3H, s), 4,03 (3H, B), 6,85-7,0 (2H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,7 (1H, s), 11,8 (1H, s), 12,73 (1H, s a)
56		(DMSO-d6) 2,4 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,9 (3H, s), 7,2-7,3 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,88 (1H, s), 11,84 (1H, s), 12,73 (1H, s a)
57		(DMSO-d6) 2,4 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,96 (3H, s), 7,1-7,45 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,87 (1H, s), 11,84 (1H, s), 12,73 (1H, s a)
58		(DMSO-d6) 2,4 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,0-7,25 (3H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,97 (1H, s), 11,85 (1H, s), 12,7 (1H, s a)
59		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,19 (3H, s), 3,49 (3H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 11,94 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
60		(DMSO-d6) 2,4-2,45 (3H, m), 3,15 3,2 (3H, m), 3,45-3,55 (3H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,25-7,4 (1H, m), 7,7-8,1 (4H, m), 11,912,0 (1H, m), 12,8 (1H, s a)

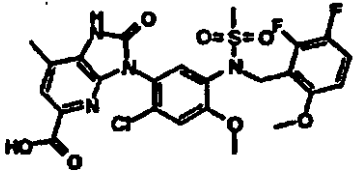
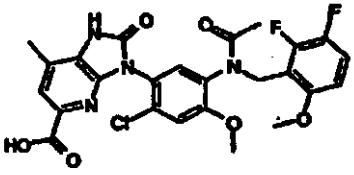
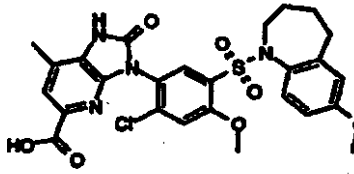
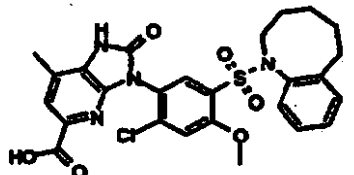
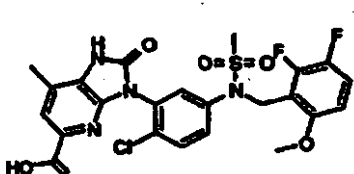
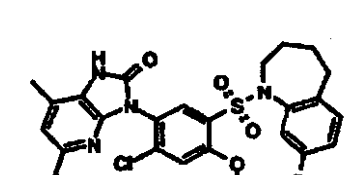
[Tabla 38]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
61		(DMSO-d ₆) 2,43 (3H, s), 3,19 (3H, s), 7,4-7,45 (1H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,95-8,05 (2H, m), 8,22 (1H, s), 11,95 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
62		(DMSO-d ₆) 2,42 (3H, s), 2,71 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,35 (2H, s), 7,25-7,45 (6H, m), 7,67 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,04 (1H, s), 11,9 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
63		(DMSO-d ₆) 2,42 (3H, s), 3,75-4,05 (4H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,65-7,8 (3H, m), 7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,97 (1H, s), 12,84 (1H, s a)
64		(DMSO-d ₆) 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,42 (3H, s), 3,45-3,8 (5H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, dd, J = 7,7 Hz, 1,7 Hz), 7,257,35 (1H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 11,94 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
65		(DMSO-d ₆) 0,85-1,1 (6H, m), 2,43 (3H, s), 3,5-3,65 (3H, m), 4,3 4,45 (1H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,0-7,2 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,9-8,05 (3H, m), 11,9-12,0 (1H, m), 12,71 (1H, s a)
66		(DMSO-d ₆) 1,8-2,05 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,6-4,1 (4H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,95 (1H, s), 12,78 (1H, s a)

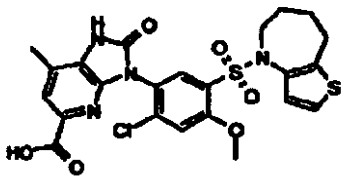
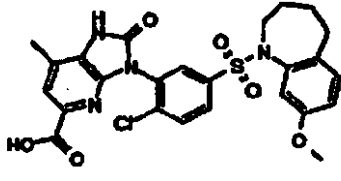
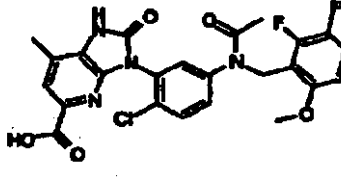
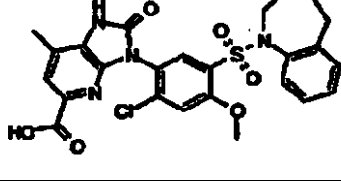
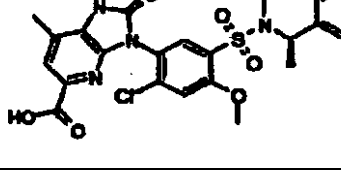
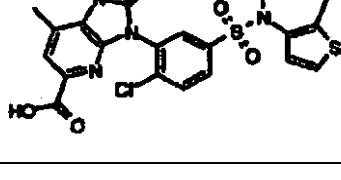
[Tabla 39]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
67		(DMSO-d6) 1,8-1,9 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,74 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,7-3,9 (5H, m), 6,95-7,15 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,74 (1H, s), 8,16 (1H, s), 11,88 (1H, s), 12,79 (1H, s a)
68		(DMSO-d6) 0,84 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,251,4 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,1-3,8 (5H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 1,8 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,9-7,95 (2H, m), 11,94 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
69		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,1-3,5 (7H, m), 4,67 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 11,94 (1H, s), 12,8 (1H, s a)
70		(DMSO-d6) 1,5-1,7 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,7-2,85 (2H, m), 3,5-3,85 (2H, m), 4,03 (3H, s), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,7-7,75 (2H, m), 7,91 (1H, s), 11,84 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
71		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,18 (3H, s), 7,1-7,45 (3H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,8-8,2 (3H, m), 11,95 (1H, s), 12,79 (1H, s a)
72		(DMSO-d6) 2,4 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,95-7,05 (1H, m), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,55-7,7 (2H, m), 7,72 (1H, s), 11,85 (1H, s), 12,79 (1H, s a)

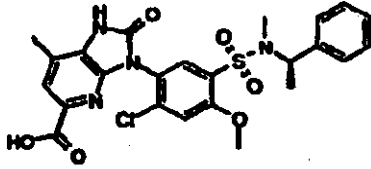
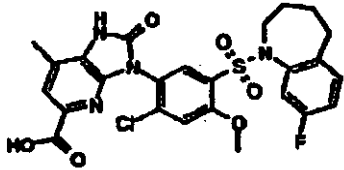
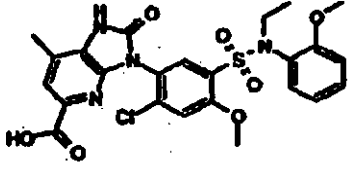
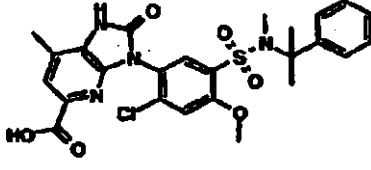
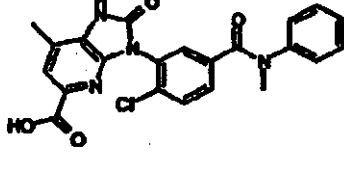
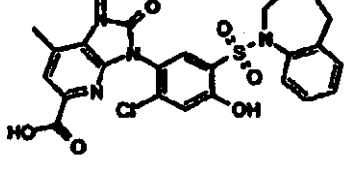
[Tabla 40]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
73		(DMSO-d6) 2,4 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,6 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,6-4,9 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,15-7,35 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,71 (1H, a), 11,78 (1H, s), 12,74 (1H, s a)
74		(DMSO-d6) 1,65-1,8 (3H, m), 2,35-2,45 (3H, m), 3,5-3,6 (3H, m), 3,75-3,85 (3H, m), 4,55-4,75 (1H, m), 4,9-5,05 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 7,05-7,3 (2H, m), 7,357,45 (1H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 11,711,9 (1H, m), 12,72 (1H, s a)
75		(DMSO-d6) 1,51,75 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,65-2,85 (2H, m), 3,4-4,0 (5H, m), 4,05 (3H, s), 6,6-6,7 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,72 (2H, s), 7,87 (1H, s), 11,84 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
76		(DMSO-d6) 1,2-4,2 (16H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,1-7,35 (3H, m), 7,65-7,8 (3H, m), 11,82 (1H, s), 12,75 (1H, s a)
77		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,8-4,95 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,2-7,45 (2H, m), 7,65-7,8 (3H, m), 11,92 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
78		(DMSO-d6) 1,4-2,0 (4H, m), 2,4 (3H, s), 2,65-2,8 (2H, m), 3,45-4,1 (8H, m), 6,22 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 7,96 (1H, s), 11,85 (1H, s), 12,72 (1H, s a)

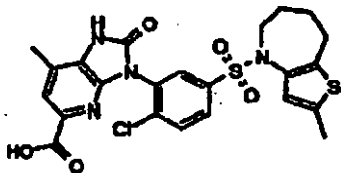
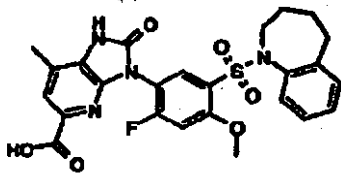
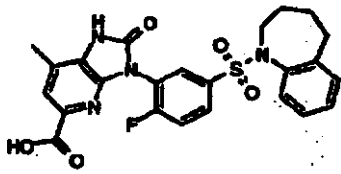
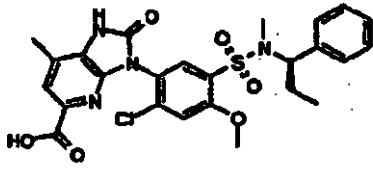
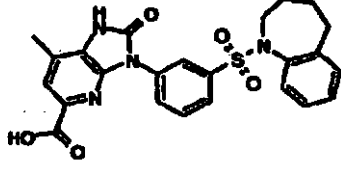
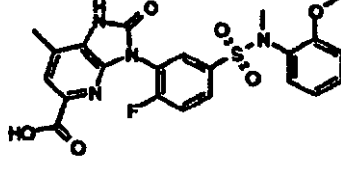
[Tabla 41]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
79		(DMSO-d6) 1,5-1,65 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,6-2,75 (2H, m), 3,55-3,7 (2H, m), 3,95 (3H, s), 6,63 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,97 (1H, s), 11,85 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
80		(DMSO-d6) 1,4-1,6 (2H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 2,35-2,55 (5H, m), 3,45-3,8 (5H, m), 6,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,94 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
81		(DMSO-d6) 1,83 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,56 (3H, s), 4,85 5,0 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,15-7,4 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,6-7,75 (2H, m), 11,89 (1H, s), 12,72 (1H, s a)
82		(DMSO-d6) 1,41,65 (2H, m), 1,8-1,9 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,75-3,0 (2H, m), 3,4-3,9 (5H, m), 4,06 (3H, s), 6,33 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,7 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,88 (1H, s), 11,82 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
83		(DMSO-d6) 1,35-1,5 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,65-2,75 (3H, m), 3,93 (3H, s), 5,05,15 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 11,9 (1H, s), 12,73 (1H, s a)
84		(DMSO-d6) 1,35-1,55 (2H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 2,25-2,6 (5H, m), 3,55-3,75 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 11,93 (1H, s), 12,78 (1H, s a)

[Tabla 42]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
85		(DMSO-d6) 1,35-1,5 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,65-2,75 (3H, m), 3,93 (3H, s), 5,05,15 (1H, m), 7,2-7,4 (5H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 11,9 (1H, s), 12,73 (1H, s a)
86		(DMSO-d6) 1,4-1,9 (4H, m), 2,4 (3H, s), 2,65-2,8 (2H, m), 3,4-3,9 (2H, m), 3,97 (3H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,25-7,4 (1H, m), 7,7-7,75 (2H, m), 7,98 (1H, s), 11,85 (1H, s), 12,72 (1H, s a)
87		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,38 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,65-3,95 (2H, m), 4,04 (3H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,1 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,6 (1H, s), 7,65-7,75 (2H, m), 11,8 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
88		(DMSO-d6) 1,56 (3H, s), 1,57 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,73 (3H, s), 4,09 (3H, s), 7,15-7,4 (5H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,95 (1H, s), 11,87 (1H, s), 12,68 (1H, s a)
89		(DMSO-d6) 2,33 (3H, s), 3,38 (3H, s), 7,1-7,7 (9H, m), 11,67 (1H, s a)
90		(DMSO-d6) 1,55-1,7 (2H, m), 1,81,95 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,75-2,9 (2H, m), 3,5-3,9 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,057,2 (2H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,7-7,75 (1H, m), 7,81 (1H, s), 11,83 (1H, s), 11,92 (1H, s), 12,78 (1H, s a)

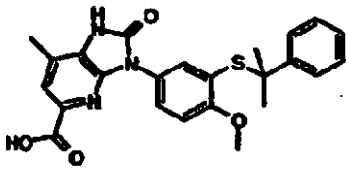
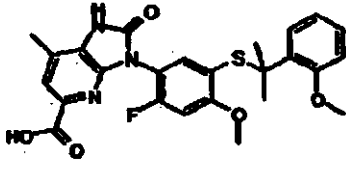
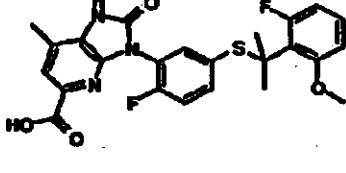
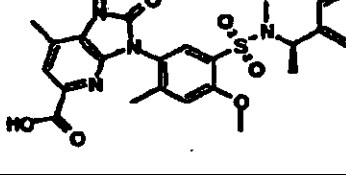
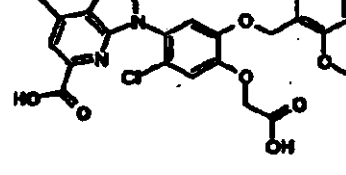
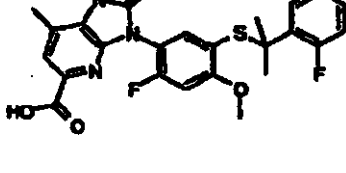
[Tabla 43]

N° Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
91		(DMSO-d6) 1,36-1,55 (2H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 2,2-2,6 (8H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,98,05 (2H, m), 11,94 (1H, s), 12,77 (1H, s)
92		(DMSO-d6) 1,5-1,7 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,4 (3H, s), 2,65-2,85 (2H, m), 3,55-3,8 (2H, m), 4,0 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,05-7,3 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,89 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
93		(DMSO-d6) 1,41,9 (4H, m), 2,35-2,65 (5H, m), 3,3-3,9 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,65-7,8 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 6,7 Hz, 2,4 Hz), 11,99 (1H, s), 12,8 (1H, s a)
94		(DMSO-d6) 0,7-0,85 (3H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,75-2,9 (3H, m), 3,65-3,75 (3H, m), 4,62 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,05-7,45 (6H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,95- 8,05 (1H, m), 11,85-11,95 (1H, m), 12,72 (1H, s a)
95		(DMSO-d6) 1,4-1,65 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,3-2,65 (5H, m), 3,4-3,9 (2H, m), 7,16-7,3 (4H, m), 7,65-7,85 (3H, m), 8,1-8,15 (1H, m), 8,25-8,35 (1H, m), 11,99 (1H, s), 12,81 (1H, s a)
96		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,18 (3H, s), 3,49 (3H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,65-7,8 (3H, m), 7,97 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 2,4 Hz), 11,99(1H, s), 12,81 (1H, s a)

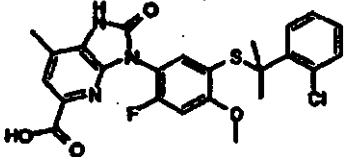
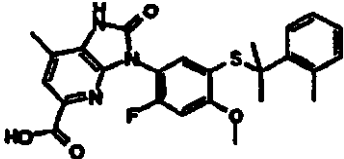
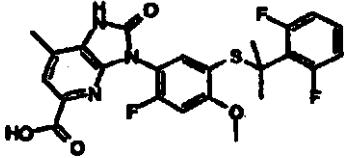
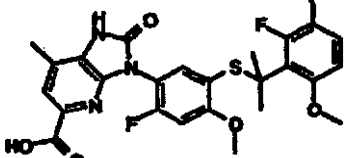
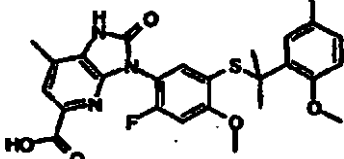
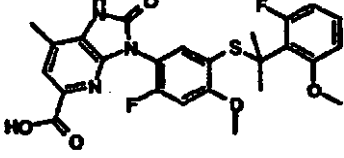
[Tabla 44]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
97		(DMSO-d6) 2,39 (3H, s), 3,25-3,35 (3H, m), 3,52 (3H, s), 6,9-7,05 (2H, m), 7,257,35 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,8 Hz), 11,9 (1H, s), 12,83 (1H, s a)
98		(DMSO-d6) 1,64 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,72 (3H, s), 7,1-7,35 (5H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 11,85 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
99		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,8-7,05 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 11,89 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
100		(DMSO-d6) 1,73 (3H, s), 1,74 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 11,88 (1H, s), 12,79 (1H, s a)
101		(DMSO-d6) 1,7 (6H, s), 2,4 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,6 6,7 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,2 Hz), 7,05-7,2 (3H, m), 7,25 (1H, b), 7,7-7,75 (1H, m), 11,81 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
102		(DMSO-d6) 1,73 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,65-6,8 (1H, m), 6,95-7,0 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,45 (1H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,76 (1H, s), 11,92 (1H, s), 12,79 (1H, s a)

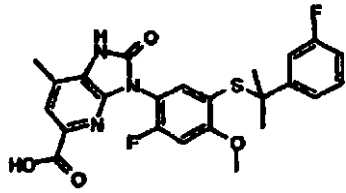
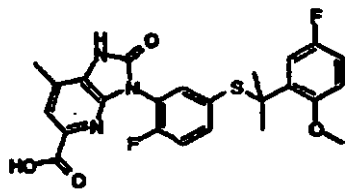
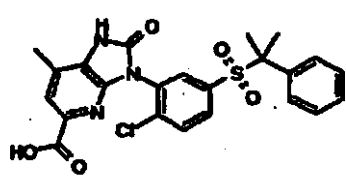
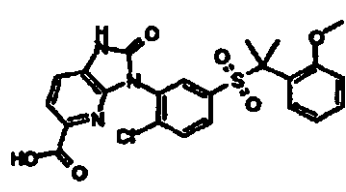
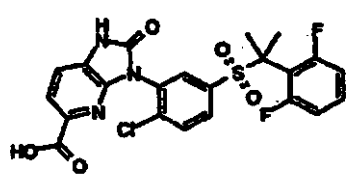
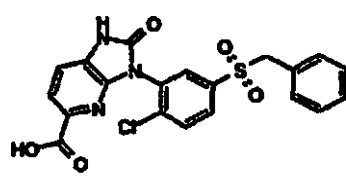
[Tabla 45]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
103		(DMSO-d6) 1,66 (6H, s), 2,4 (3H, s), 3,72 (3H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,27,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,45-7,6 (3H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 11,91 (1H, s), 12,74 (1H, s)
104		(DMSO-d6) 1,69 (6H, a), 2,4 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,2 (4H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 11,85 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
105		(DMSO-d6) 1,82 (3H, s), 1,83 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,73 (3H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,8 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,1-7,25 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 11,93 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
106		(DMSO-d6) 1,35-1,46 (3H, m), 2,18 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,6 2,7 (3H, m), 3,85,3,95 (3H, m), 5,0-5,15 (1H, m), 7,2-7,4 (6H, m), 7,72 (1H, s), 7,75-7,8 (1H, m), 11,85 (1H, s), 12,68 (1H, s a)
107		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,81 (2H, a), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,65 (2H, m), 7,77,76 (1H, m), 11,86 (1H, s), 12,79 (1H, s a), 13,12 (1H, s a)
108		(DMSO-d6) 1,7 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,59 (3H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,05-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 11,86 (1H, s), 12,77 (1H, s a)

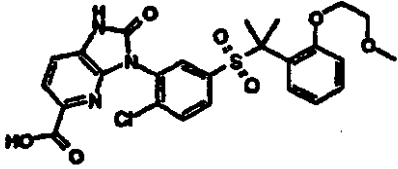
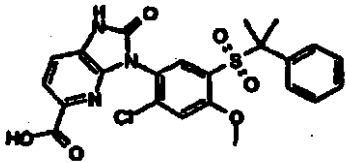
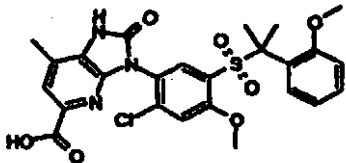
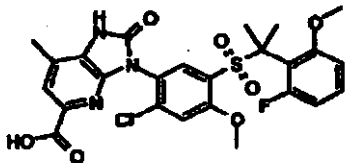
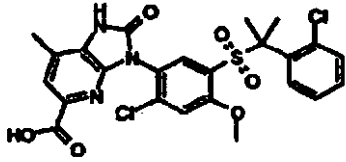
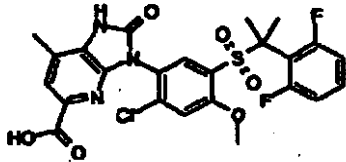
[Tabla 46]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
109		(DMSO-d6) 1,78 (6H, s), 2,4 (3H, s), 3,6 (3H, s), 7,05-7,2 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 11,86 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
110		(DMSO-d6) 1,69 (6H, s), 2,41 (3H, s), 2,78 (3H, s), 3,68 (3H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,25 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,7-7,75 (1H, s), 11,86 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
111		(DMSO-d6) 1,75-1,85 (6H, m), 2,4 (3H, s), 3,55 (3H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,1-7,3 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 11,86 (1H, s), 12,74 (1H, s a)
112		(DMSO-d6) 1,8 (3H, s), 1,81 (3H, s), 2,4 (3H, s), 3,6 (3H, s), 3,7-3,75 (3H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,1-7,25 (2H, m), 7,37,4 (1H, m), 7,72 (1H, s), 11,88 (1H, s), 12,76 (1H, s)
113		(DMSO-d6) 1,68 (6H, s), 2,4 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,9-7,0 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 11,86 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
114		(DMSO-d6) 1,79 (3H, s), 1,8 (3H, s), 2,4 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,55- 6,7 (1H, m), 6,7-6,8 (1H, m), 7,05-7,2 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, s), 11,83 (1H, s a), 12,79 (1H, s a)

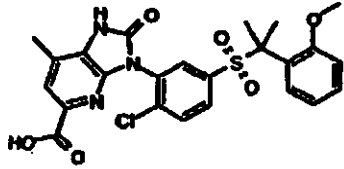
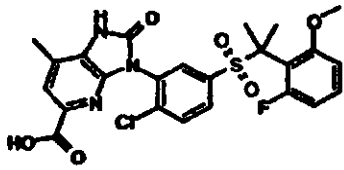
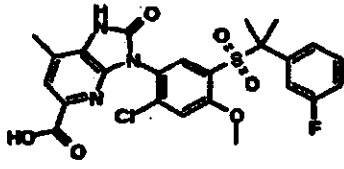
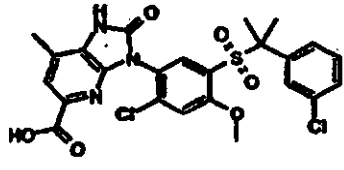
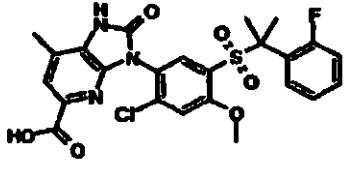
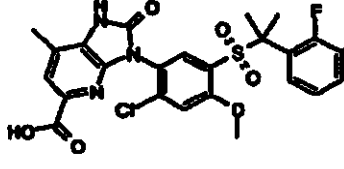
[Tabla 47]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
115		(DMSO-d6) 1,65 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,69 (3H, s), 6,9-7,05 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,2-7,35 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 11,88 (1H, s), 12,75 (1H, s)
116		(DMSO-d6) 1,7 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,9-7,05 (3H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,75 (1H, s), 11,93 (1H, s), 12,79 (1H, s a)
117		(DMSO-d6) 1,74 (3H, s), 1,76 (3H, s), 2,4 (3H, s), 7,25-7,9 (9H, m), 11,0-14,0 (2H, a)
118		(DMSO-d6) 1,878 (3H, s), 1,882 (3H, s), 3,4 (3H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,35-7,5 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,8-7,9 (2H, m), 11,0-14,0 (2H, a)
119		(DMSO-d6) 1,9 (3H, s), 1,93 (3H, s), 7,05-7,15 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,77,85 (3H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,0-14,0 (2H, a)
120		(DMSO-d6) 4,8 (2H, s), 7,2-7,45 (6H, m), 7,75-7,9 (2H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,13 (1H, s), 11,014,0 (2H, a)

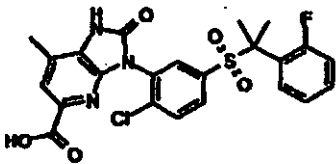
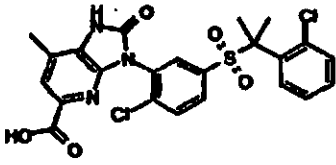
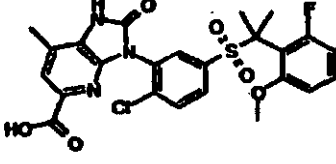
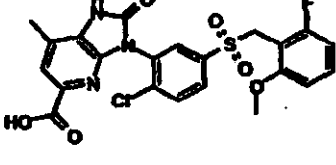
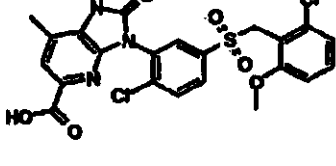
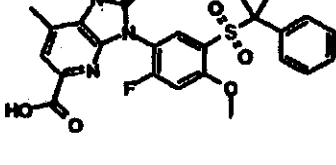
[Tabla 48]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
121		(DMSO-d6) 1,88 (3H, s), 1,89 (3H, s), 3,2 (3H, s), 3,3-3,45 (2H, m), 3,8-3,95 (2H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,6 (1H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 11,87 (1H, s), 12,89 (1H, s a)
122		(DMSO-d6) 1,72 (3H, a), 1,74 (3H, s), 3,68 (3H, s), 7,25-7,85 (9H, m), 11,0-14,0 (2H, a)
123		(DMSO-d6) 1,85 (3H, s), 1,88 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,68 (3H, s), 6,85-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,357,46 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,5 (1H, s), 7,73 (1H, s), 11,86 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
124		(DMSO-d6) 1,9-2,0 (6H, m), 2,41 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,63 (3H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,74 (1H, s), 11,87 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
125		(DMSO-d6) 1,95 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,6 (3H, s), 7,25-7,35 (2H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,5-7,6 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,79 (1H, s), 11,86 (1H, s), 12,7 (1H, s a)
126		(DMSO-d6) 1,85-1,95 (6H, m), 2,41 (3H, s), 3,68 (3H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,357,45 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,79 (1H, s), 11,87 (1H, s), 12,72 (1H, s a)

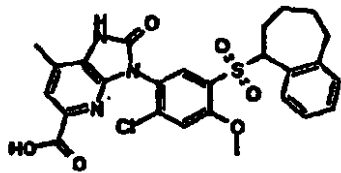
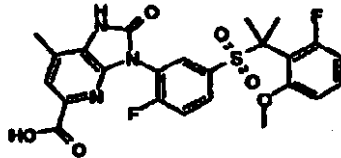
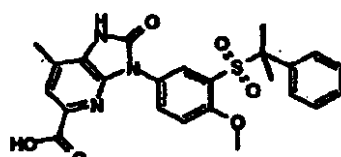
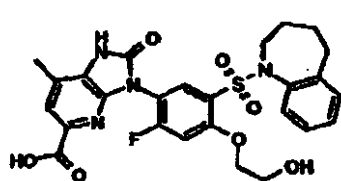
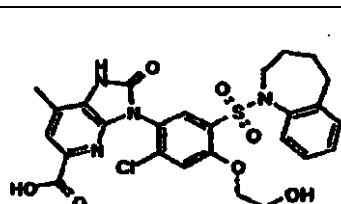
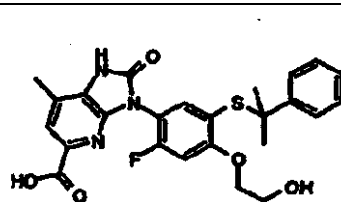
[Tabla 49]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
127		(DMSO-d6) 1,88 (3H, s), 1,89 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,39 (3H, s), 6,8-6,96 (2H, m), 7,2-7,25 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,76 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,95 (1H, s), 12,75 (1H, s a)
128		(DMSO-d6) 1,96 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,4 (3H, s), 6,66-6,8 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,95 (1H, s), 12,76 (1H, s a)
129		(DMSO-d6) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,69 (3H, s), 7,1-7,35 (3H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, s), 11,88 (1H, s), 12,68 (1H, s a)
130		(DMSO-d6) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,67 (3H, s), 7,35-7,45 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,83 (1H, s), 11,88 (1H, s), 12,72 (1H, s a)
131		(DMSO-d6) 1,82 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,66 (3H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,73 (1H, s), 11,87 (1H, s), 12,74 (1H, s a)
132		(DMSO-d6) 1,81 (3H, s), 1,82 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,67 (3H, s), 7,1-7,25 (2H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,84 (1H, s), 11,87 (1H, s), 12,67 (1H, s a)

[Tabla 50]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
133		(DMSO-d ₆) 1,84 (6H, s), 2,42 (3H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,45 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,76 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,95 (1H, s), 12,75 (1H, s a)
134		(DMSO-d ₆) 1,968 (3H, s), 1,974 (3H, s), 2,43 (3H, s), 7,25-7,4 (3H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,55-7,6 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,94 (1H, s), 12,74 (1H, s a)
135		(DMSO-d ₆) 1,97 (3H, s), 1,98 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,38 (3H, s), 6,65-6,75 (1H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 11,95 (1H, s), 12,79 (1H, s a)
136		(DMSO-d ₆) 2,42 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,64 (2H, s), 6,7-6,9 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 11,97 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
137		(DMSO-d ₆) 2,42 (3H, s), 3,48 (3H, s), 4,7-4,85 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,1 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,77,8 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m), 11,97 (1H, s), 12,83 (1H, s a)
138		(DMSO-d ₆) 1,73 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,6 (3H, s), 7,2-7,4 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,7-7,85 (2H, m), 11,92 (1H, s), 12,73 (1H, s a)

[Tabla 51]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
139		(DMSO-d6) 1,3-2,8 (11H, m), 4,05-4,15 (3H m), 4,95-5,1 (1H, m), 7,05 7,3 (4H, m), 7,7-7,75 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,8-11,95 (1H, m), 12,75 (1H, e)
140		(DMSO-d6) 1,96 (3H, s), 1,97 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,4 (3H, s), 6,6-6,8 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,67,7 (1H, m), 7,75-7,85 (2H, m), 11,99 (1H, s), 12,8 (1H, a)
141		(DMSO-d6) 1,74 (6H s), 2,41 (3H, s), 3,64 (3H, s), 7,3-7,5 (5H, m), 7,6 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,8 Hz), 7,75-7,8 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 1,8 Hz), 12,06 (1H, s), 12,81 (1H, s a)
142		(DMSO-d6) 1,5-1,75 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,75-2,9 (2H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,33 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,88 (1H, t, J = 5,1 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz), 7,05-7,2(2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 1,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 7,9 (1H, d, J = 8,6 Hz), 11,89 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
143		(DMSO-d6) 1,5-1,7 (2H, m), 1,8-1,95 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,75-2,9 (2H, m), 3,6-3,9 (4H, m), 4,37 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,8-4,95 (1H, m), 6,69 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz), 7,05-7,2 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 1,5 Hz), 7,7-7,75 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,88 (1H, s), 11,84 (1H, s), 12,77 (1H, s a)
144		(DMSO-d6) 1,65 (6H, s), 2,41 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 4,1 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,89 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,1-7,35 (5H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 11,85 (1H, s), 12,76 (1H, s a)

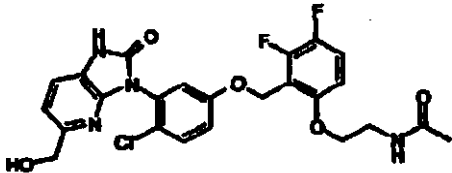
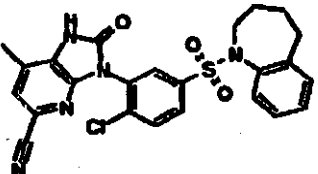
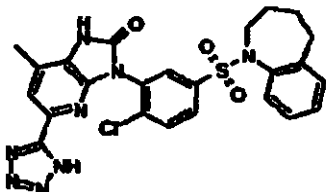
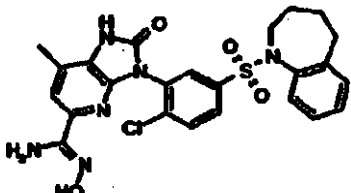
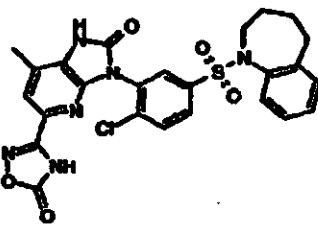
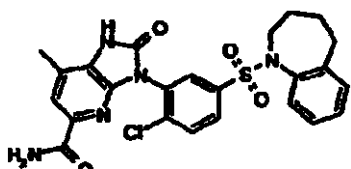
[Tabla 52]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
145		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,76 (1H, s), 12,85 (1H, s a)
146		(DMSO-d6) 2,42 (3H, a), 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85 6,95 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 11,86 (1H, s), 12,78 (1H, s a)
147		(CDCl3) 1,2-1,35 (3H, m), 1,55-1,65 (3H, m), 1,85-1,95 (6H, m), 2,45 (3H, s), 3,4-3,5 (3H m), 4,1-4,25 (2H, m), 6,97,06 (2H, m), 7,2-7,4 (3H m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,8-7,95 (2H, m), 9,27 (1H, B)
148		(CDCl3) 1,2-1,3 (3H m), 1,61 (3H, d, J = 5,5 Hz), 1,8-1,9 (6H, m), 2,44 (3H, s), 3,45-3,55 (3H m), 4,1-4,25 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,45 (3H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,8-7,9(1H, m), 7,958,0 (1H, m), 10,75 (1H, s)
149		(DMSO-d6) 1,11,25 (3H, m), 1,4-1,65 (5H m), 1,7-1,85 (2H, m), 2,35-2,7 (5H, m), 3,3-3,9 (2H, m), 4,05-4,2 (2H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,79 (1H, s), 7,85-8,0 (2H, m), 8,1-8,15 (1H, m), 12,07 (1H, s a)
150		(CDCl3) 1,151,95 (13H, m), 2,05-2,15 (6H, m), 2,43 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,54,7 (1H, m), 6,5-6,75 (2H, m), 6,95-7,2 (2H, m), 7,45-7,65 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 9,87 (1H, s)

[Tabla 53]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
151		(DMSO-d6) 1,29 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,4-1,85 (1H, m), 2,3-2,6 (5H m), 3,43,9 (2H, m), 5,01 (1H, s), 7,1-7,3 (5H m), 7,74 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,46 (1H, s)
152		(DMSO-d6) 1,4-1,7 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,4-2,6 (2H, m), 3,3-3,9 (2H, m), 4,38 (2H d, J = 5,7 Hz), 5,26 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,03 (1H, s), 7,15-7,3 (4H, m), 7,8 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,5 (1H, s)
153		(DMSO-d6) 1,4-1,9 (4H, m), 2,4-2,65 (5H m), 3,4-3,9(2H, m), 7,15-7,3 (4H, m), 7,65-7,7 (1H, m), 7,86 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,2 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,73 (1H, s), 12,15 (1H, s a)
154		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,41 (2H d, J = 5,8 Hz), 4,8-4,95 (1H, m), 5,04 (2H a), 5,29 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,55 (4H m), 11,27 (1H, s)
155		(DMSO-d6) 2,36 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,04 (2H, s), 5,23 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0 (1H, s), 7,3 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,36 (1H, s)
156		(DMSO-d6) 1,33 (9H, s), 3,15-3,3 (2H, m), 3,9-4,05 (2H, m), 4,38 (2H d, J = 5,7 Hz), 5,19 (2H a), 5,27 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,2-7,35 (2H, m), 7,35-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz), 11,31 (1H, s a)

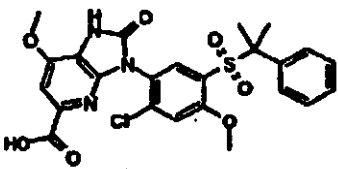
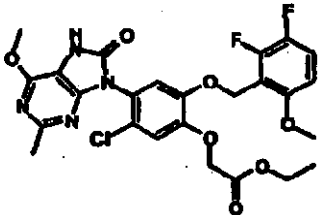
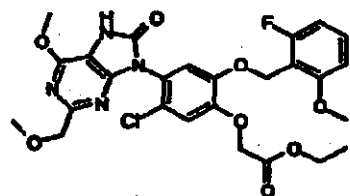
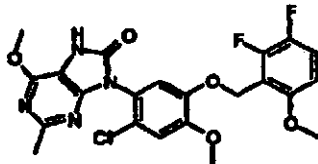
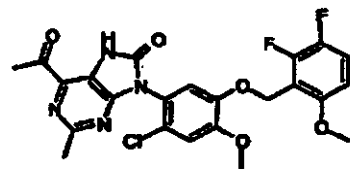
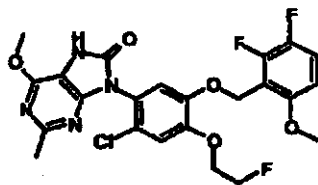
[Tabla 54]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
157		(DMSO-d6) 1,75 (3H, s), 3,25-3,4 (2H, m), 3,9-4,1 (2H, m), 4,39 (2H d, J = 5,6 Hz), 5,18 (2H, s), 5,28 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,35-7,5 (2H, m), 7,6 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95-8,05 (1H, m), 11,83 (1H, s a)
158		(DMSO-d6) 1,351,9 (4H, m), 2,3-2,7 (5H, m), 3,3-4,0 (2H, m), 7,15-7,35 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,8 7,85 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,16 (1H, s), 12,2 (1H, s a)
159		(DMSO-d6) 1,4-1,9 (4H, m), 2,4-2,7 (6H, m), 3,3-3,9 (2H, m), 7,0-7,3 (4H, m), 7,82 (1H, s), 7,9-8,05 (2H, m), 8,15-8,2 (1H, m), 11,91 (1H, s)
160		(CD3OD) 1,4-2,0 (4H, m), 2,45-2,6 (5H, m), 3,4-4,0 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,67,6 (1H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 7,9-8,0 (1H, m)
161		(DMSO-d6) 1,45-1,65 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,35-2,7 (6H, m), 3,4-3,9 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 7,89 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,01 (1H, s), 12,7 (1H, s a)
162		(DMSO-d6) 1,4-1,9(4H, m), 2,3 2,65 (5H, m), 3,4-3,9 (2H, m), 7,1-7,35 (5H, m), 7,42 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,85 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 11,88 (1H, s)

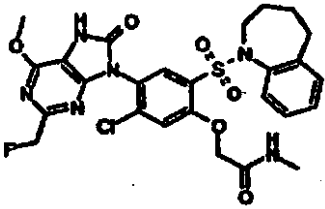
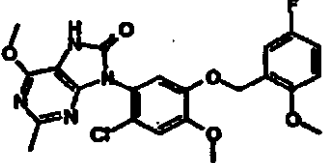
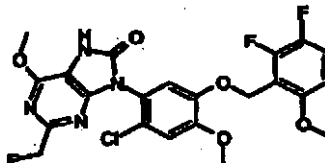
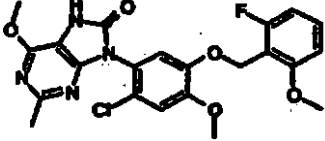
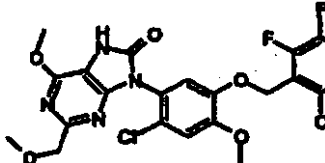
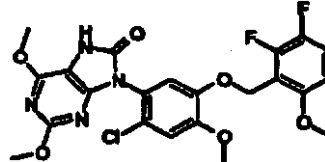
[Tabla 55]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
163		(DMSO-d6) 2,3 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,45-7,56 (1H, m), 7,7-7,75 (1H, m), 11,26 (1H, s)
164		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,16 (1H, s), 12,56 (1H, s)
165		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,67 (1H, s), 12,77 (1H, s a), 13,21 (1H, s a)
166		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,97 (1H, s), 12,67 (1H, s), 13,13 (1H, s)
167		(CDCl3) 1,74 (3H, s), 1,75 (3H, s), 3,03,15 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 4,0 Hz), 6,65 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,05-7,15 (1H, m), 7,15-7,3 (3H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 8,83 (1H, s)
168		(DMSO-d6) 1,73 (6H, s), 3,67 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,34 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,25-7,4 (3H, m), 7,4-7,45 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,58 (1H, s), 11,43 (1H, s)

[Tabla 56]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
169		(DMSO-d6) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H, s), 3,66 (3H, s), 4,03 (3H, s), 7,25-7,4 (3H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,65-7,7 (1H, m), 11,91 (1H, s), 12,89 (1H, s a)
170		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,92 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,47,56 (2H, m), 11,61 (1H, s)
171		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,37 (2H, s), 4,92 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,86 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,77 (1H, s)
172		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 11-59 (1H, s)
173		(DMSO-d6) 2,55 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,01 (2H, B), 6,85-6,95 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,0 (1H, s)
174		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,25-4,45 (2H, m), 4,6-4,85 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,85 6,95 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,59 (1H, s)

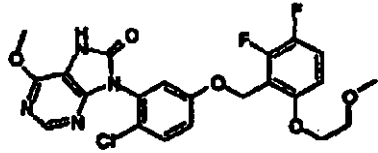
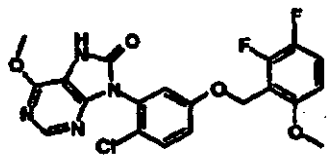
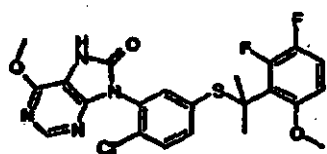
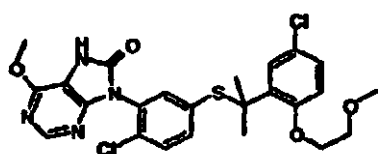
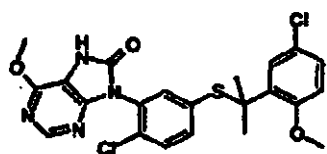
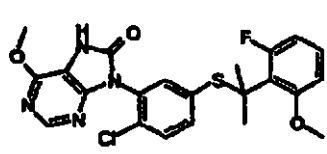
[Tabla 57]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
175		(DMSO-d6) 1,45-1,65 (2H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 2,57 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,65-2,8 (2H, m), 3,4-3,9 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,82 (2H, s), 5,3 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,97,0 (1H, m), 7,05-7,3 (3H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,64 (1H, s), 8,03 (1H, s), 11,87 (1H, a)
176		(DMSO-d6) 2,41 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,25 (1H, m), 7,257,4 (3H, m), 11,54 (1H, s)
177		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,06 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,31 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 11,86 (1H, s)
178		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,58 (1H, s)
179		(DMSO-d6) 3,32 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,36 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,72 (1H, s)
180		(DMSO-d6) 3,8 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,856,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 11,45 (1H, a)

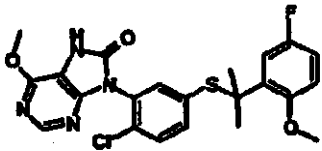
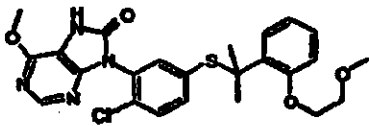
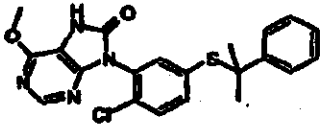
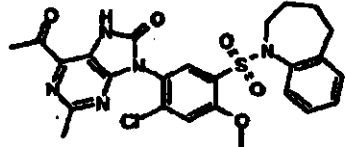
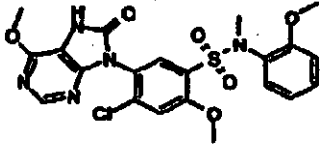
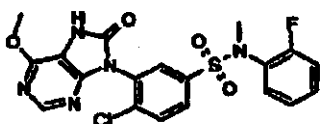
[Tabla 58]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
181		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,6-3,7 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,15-4,25 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,58 (1H, s)
182		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,1 (3H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,6-6,95 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,09 (1H, s)
183		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,4-7,56 (1H, m), 11,62 (1H, s a)
184		(DMSO-d6) 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,05 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 12,02 (1H, s a)
185		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,37 (5H, s), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,05 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,62 (1H, s a)
186		(DMSO-d6) 1,32 (9H, s), 3,2-3,3 (2H, m), 3,9-4,1 (5H, m), 5,19 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,0-7,1 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,25 (1H, s), 11,81 (1H, s)

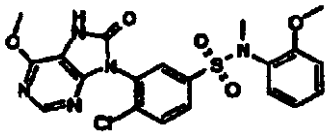
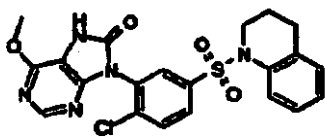
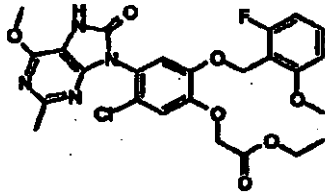
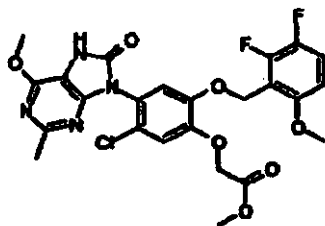
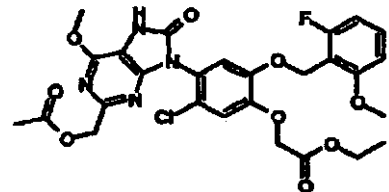
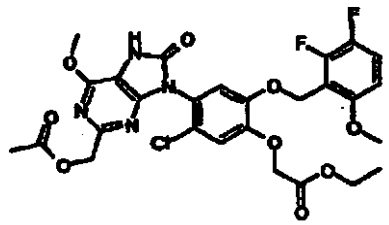
[Tabla 59]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
187		(DMSO-d6) 3,21 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,0-4,2 (5H, m), 5,13 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,6 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,25 (1H, s), 11,78 (1H, s)
188		(CDCl3) 3,82 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,055,15 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,92 (1H, s a), 8,36 (1H, a)
189		(DMSO-d6) 1,8-1,85 (6H, m), 3,74 (3H, s), 4,05 (3H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,157,3 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, s), 11,78 (1H, s)
190		(DMSO-d6) 1,69 (3H, s), 1,72 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,7-3,75 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,1-4,2 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,2 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,26 (1H, s), 11,79 (1H, s)
191		(CDCl3) 1,72 (3H, s), 1,75 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,12 (8H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,74 (1H, s a), 8,35 (1H, s)
192		(CDCl3) 1,85-1,95 (6H, m), 3,77 (3H, s), 4,12 (3H, s), 6,5-6,65 (2H, m), 7,0-7,16 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, s a), 8,32 (1H, a)

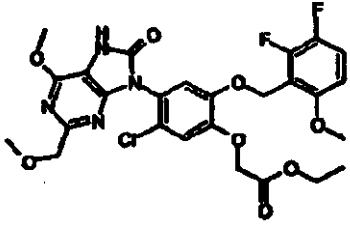
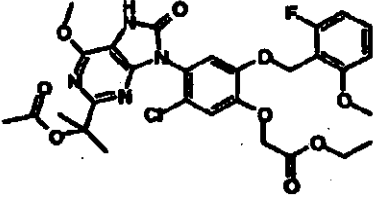
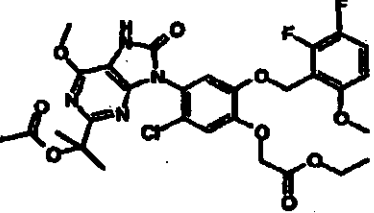
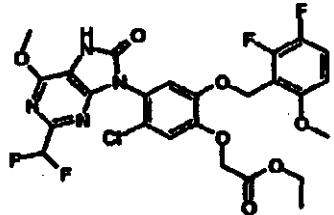
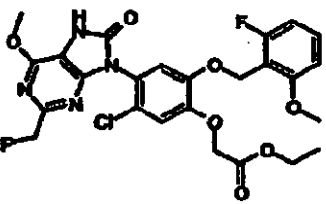
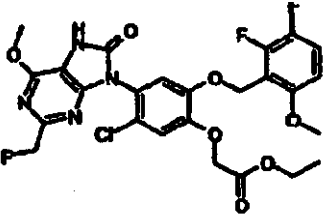
[Tabla 60]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
193		(CDCl ₃) 1,72 (3H, s), 1,76 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,12 (3H, s), 6,8-6,9 (3H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,88 (1H, s a), 8,34 (1H, a)
194		(DMSO-d ₆) 1,72 (3H, s), 1,73 (3H e), 3,33 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 4,05 (3H, s), 4,15-4,2 (2H m), 6,75-6,85 (1H, m), 7,0-7,05 (1H, m), 7,1-7,26 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, s), 11,79 (1H, s)
195		(DMSO-d ₆) 1,67 (6H, s), 4,05 (3H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,25-7,36 (2H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,27 (1H, s), 11,82 (1H, s)
196		(DMSO-d ₆) 1,55-1,7 (2H, m), 1,751,9 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,72,85 (2H, m), 3,55-3,8 (2H, m), 4,03 (3H, s), 6,66-6,76 (1H, m), 7,05-7,16 (1H, m), 7,15-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,72 (1H, s), 8,01 (1H, s), 11,97 (1H, s)
197		(DMSO-d ₆) 3,28 (3H, s), 3,52 (3H, s), 4,015 (3H, s), 4,023 (3H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 1,6 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,68 (1H, s), 8,23 (1H, s), 11,71 (1H, s)
198		(DMSO-d ₆) 3,19 (3H, s), 4,05 (3H, s), 7,15-7,35 (3H, s), 7,35-7,45 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,3 (1H, s), 11,84 (1H, s)

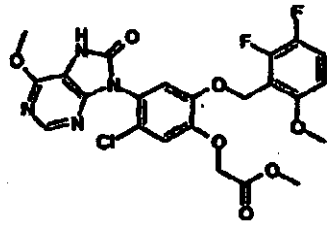
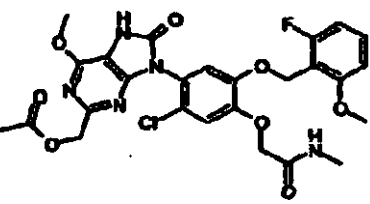
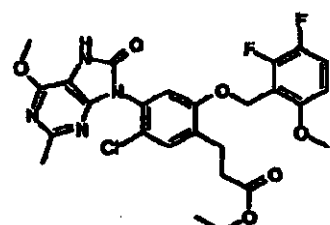
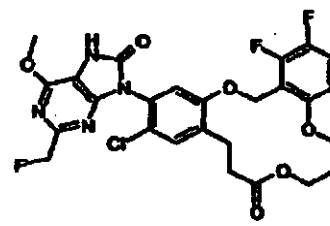
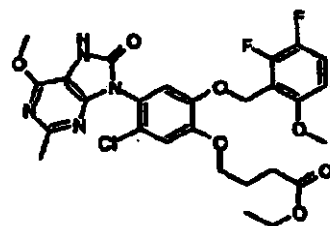
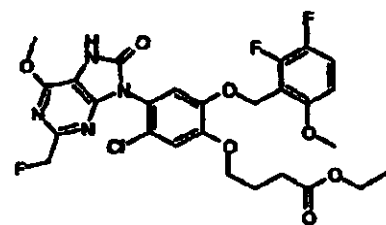
[Tabla 61]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
199		(DMSO-d6) 3,18 (3H, s), 3,46 (3H, s), 4,05 (3H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,35 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,29 (1H, s), 11,84 (1H, s)
200		(DMSO-d6) 1,6-1,75 (2H, m), 2,45-2,6 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,05 (3H, s), 7,05-7,2 (3H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, s), 11,84 (1H, s)
201		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,44 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,91 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,6 (1H, s)
202		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,94 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,59 (1H, s)
203		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,07 (3H, s), 3-82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,85-5,1 (6H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,78 ()
204		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,07 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,92 (2H, s), 4,95-5,1 (4H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,76 (1H, s)

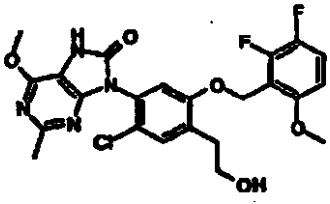
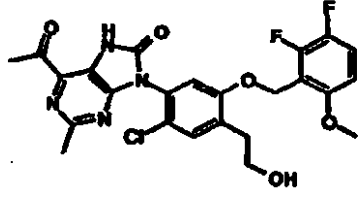
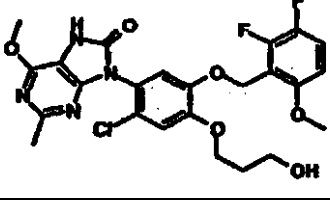
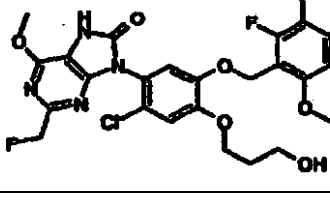
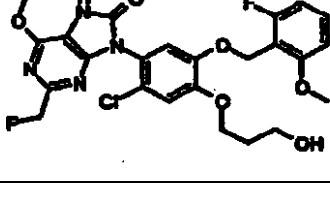
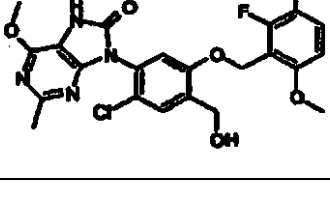
[Tabla 62]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
205		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,32 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,36 (2H a), 4,92 (2H, s), 5,04 (2H a), 6,85-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,76 (1H, s)
206		(CDCl3) 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,69 (3H, s), 1,7 (3H, s), 2,0 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,22 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,64,75 (2H, m), 5,1-5,2 (2H, m), 6,65-6,75 (2H, m), 7,1 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,257,35 (1H, m), 7,98 (1H, s)
207		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,6 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,92 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,92 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,72 (1H, s)
208		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,8 (3H, s), 4,1 (3H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,93 (2H a), 5,05 (2H, s), 6,65-6,95 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,09 (1H, s)
209		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,82 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,92 (2H a), 4,95-5,05 (2H, m), 5,32 (2H d, J = 46,8 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,88 (1H, s)
210		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,92 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,85 6,95 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 11,88 (1H, S)

[Tabla 63]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
211		(DMSO-d6) 3,69 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,93 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,457,55 (2H, m), 8,26 (1H, s), 11,76 (1H, s)
212		(DMSO-d6) 2,07 (3H, s), 2,62 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,81 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,58 (2H, s), 4,95-5,1 (4H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,77 (1H, s)
213		(DMSO-d6) 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,42 (3H, s), 2,45-2,65 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,95-4,1 (5H, m), 5,09 (2H, s), 6,86-7,0 (1H, m), 7,4-7,65 (3H, m), 11,63 (1H, s)
214		(DMSO-d6) 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,52,65 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,95-4,1 (5H, m), 5,08 (2H, e), 5,31 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-7,0 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,92 (1H, s)
215		(DMSO-d6) 1,17 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,852,0 (2H, m), 2,35-2,45 (5H, m), 3,78 (3H, s), 3,95-4,15 (7H, m), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,29 (1H, a), 7,38 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,58 (1H, s)
216		(DMSO-d6) 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,85-2,0 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,78 (3H, s), 4,0-4,15 (7H, m), 5,0-6,1 (2H, m), 5,3 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,86-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,86 (1H, s)

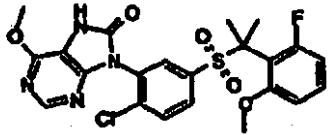
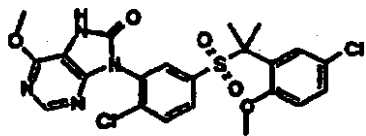
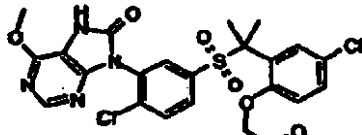
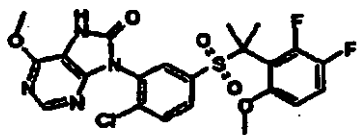
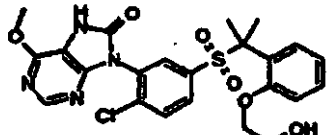
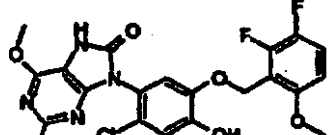
[Tabla 64]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
217		(DMSO-d ₆) 2,43 (3H, s), 2,65-2,75 (2H, m), 3,5-3,6 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,62 (1H, s)
218		(DMSO-d ₆) 2,54 (3H, s), 2,6-2,75 (5H, m), 3,5-3,65 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,66 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,05 (2H, s), 6,85-7,0 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 12,03 (1H, s)
219		(DMSO-d ₆) 1,75-1,9 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,53 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,58 (1H, s)
220		(DMSO-d ₆) 1,8-1,9 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 5,3 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,357,56 (2H, m), 11,84 (1H, s)
221		(DMSO-d ₆) 1,75-1,9 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,51 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,3 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,8-6,95 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,84 (1H, s)
222		(DMSO-d ₆) 2,42 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,08 (2H, s), 5,3 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (2H, m), 7,57 (1H, s), 11,63 (1H, s)

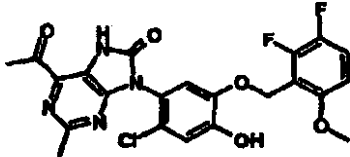
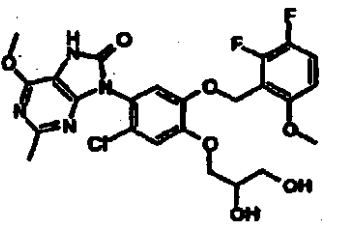
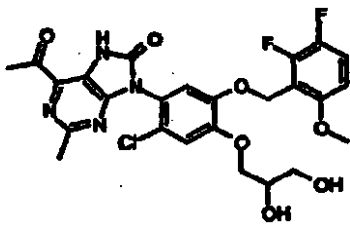
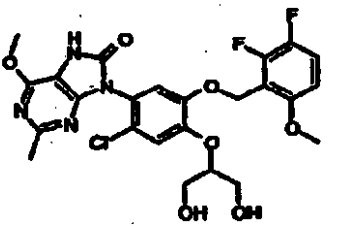
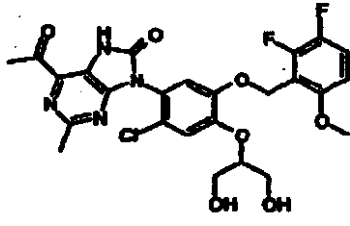
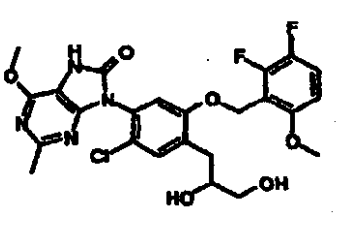
[Tabla 65]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
223		(DMSO-d ₆) 1,8-1,9 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,45-3,6 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4:53 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,99 (1H, s)
224		(DMSO-d ₆) 1,72(3H, s), 1,74 (3H, s), 3,8-3,85 (2H, m), 4,0-4,16 (5H, m), 4,76 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,75-6,8 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,1-7,25 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1H, s), 11,78 (1H, s)
225		(CDCl ₃) 2,39 (1H, t, J = 6,7 Hz), 2,69(3H, s), 2,76 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,85-3,95 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,1-5,2 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 8,98(1H, s)
226		(DMSO-d ₆) 1,736 (3H, s), 1,741 (3H, s), 4,06 (3H, s), 7,3-7,45 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 11,86 (1H, s)
227		(DMSO-d ₆) 1,87 (6H, s), 3,21 (3H, s), 3,35-3,4 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,05 (3H, s), 6,8-6,95 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 11,85 (1H, s)
228		(DMSO-d ₆) 1,86 (6H, s), 3,29 (3H, s), 4,06 (3H, s), 6,8-6,9 (1H, m), 7,1-7,2 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 3,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, s), 11,85 (1H, s)

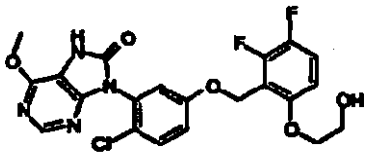
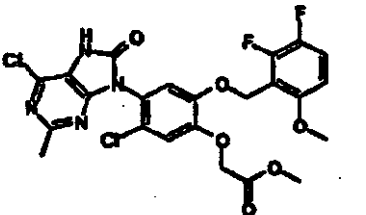
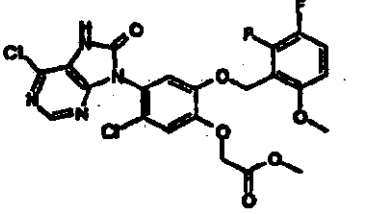
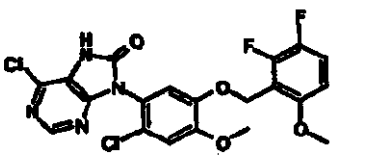
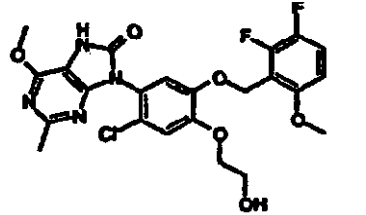
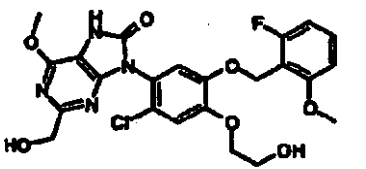
[Tabla 66]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
229		(DMSO-d6) 1,95 (3H, s), 1,96 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,06 (3H, s), 6,65 6,8 (2H, m), 7,25-7,4 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 8,29 (1H, s), 11,85 (1H, s)
230		(DMSO-d6) 1,87 (6H, s), 3,32 (3H, s), 4,06 (3H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35-7,45 (3H, m), 7,85-7,9 (2H, m), 8,29 (1H, s), 11,85 (1H, s)
231		(DMSO-d6) 1,86 (6H, s), 3,2 (3H, s), 3,33,4 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,05 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 11,84 (1H, s)
232		(DMSO-d6) 1,97 (6H, s), 3,34 (3H, s), 4,06 (3H, s), 6,6-6,75 (1H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 7,6-7,6 (1H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 8,3 (1H, s), 11,84 (1H, s)
233		(DMSO-d6) 1,88 (6H, s), 3,49 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,75 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,05 (3H, s), 4,46-4,65 (1H, s), 6,86-6,96 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,35-7,45 (1H, m), 7,6 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,29 (1H, s), 11,86 (1H, s)
234		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,02 (1H, s), 7,3 (1H, s), 7,4-7,65 (1H, m), 10,07 (1H, s a), 11,54 (1H, s a)

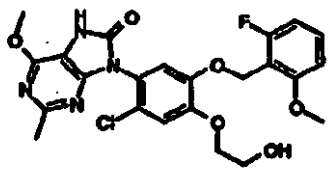
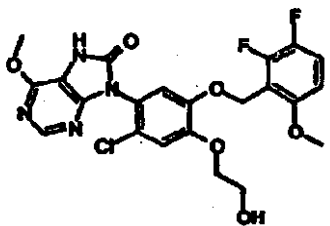
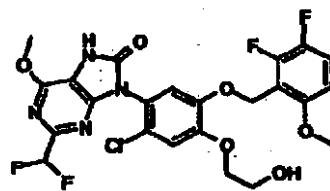
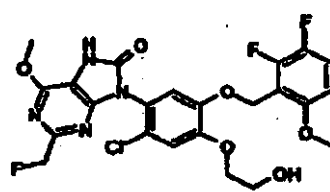
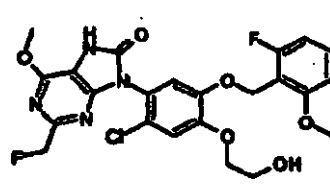
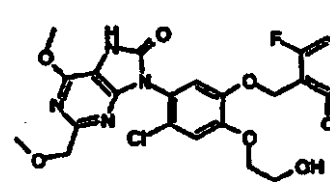
[Tabla 67]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
235		(DMSO-d6) 2,55 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,8 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 10,1 (1H, s a), 11,97 (1H, s a)
236		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 3,7-3,85 (4H, m), 3,95-4,15 (5H, m), 4,65 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,96 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,58 (1H, s a)
237		(DMSO-d6) 2,55 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,35-3,5 (2H, m), 3,7-3,85 (4H, m), 3,954,05 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 4,66 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,96 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,99 (1H, s)
238		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,45-3,65 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,2-4,35 (1H, m), 4,7-4,85 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3-7,55 (3H, m), 11,59 (1H, s a)
239		(DMSO-d6) 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,45-3,7 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,25-4,35 (1H, m), 4,79 (2H, s a), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,99 (s)
240		(DMSO-d6) 2,4-2,55 (4H, m), 2,7 2,8 (1H, m), 3,2-3,35 (2H, m), 3,6-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (3H, m), 4,02 (3H, s), 4,46-4,6 (2H, m), 5,0-5,15 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 11,62 (1H, s)

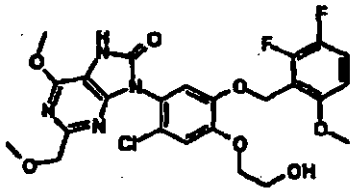
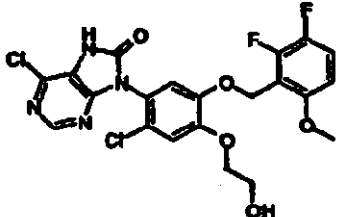
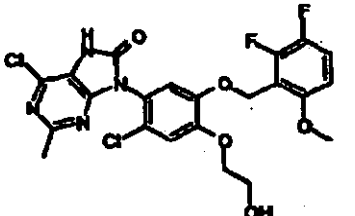
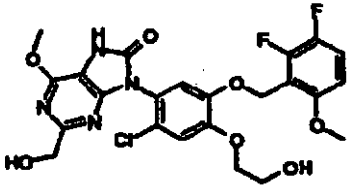
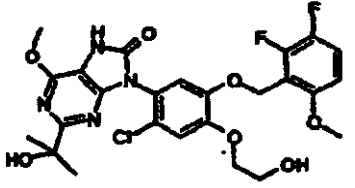
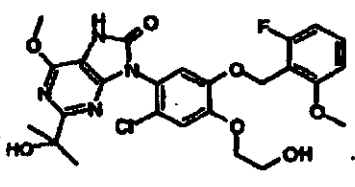
[Tabla 68]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
241		(DMSO-d6) 3,6-3,7 (2H, m), 3,95-4,1 (5H, m), 4,85-4,95 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,357,5 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 8,25 (1H, s), 11,81 (1H, s)
242		(DMSO-d6) 2,48 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,04 (2H, s), 6,86-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 12,24 (1H, s)
243		(DMSO-d6) 3,69 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,95,1 (4H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,42 (1H, s), 12,42 (1H, s a)
244		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,42 (1H, s), 12,39 (1H, s)
245		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,4-7,65 (1H, m), 11,58 (1H, s)
246		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,4 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,99 (2H, s), 5,1-5,2 (1H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,67 (1H, s)

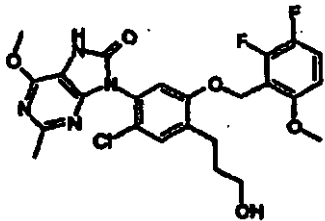
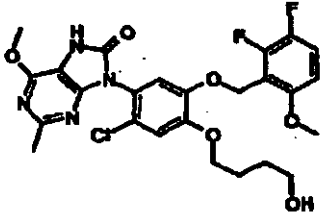
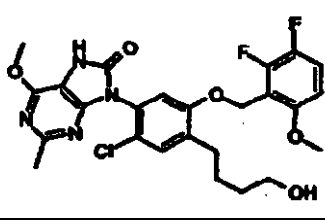
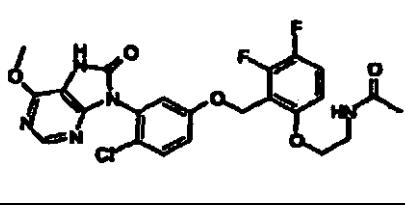
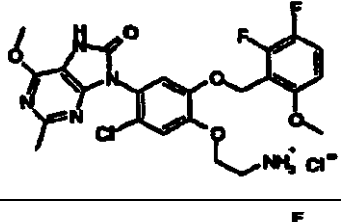
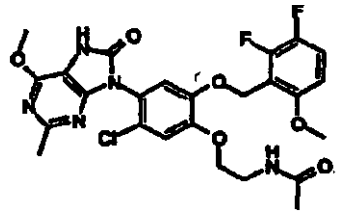
[Tabla 69]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
247		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,0 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,58 (1H, s)
248		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 8,26 (1H, s), 11,74 (1H, s)
249		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,05-4,15 (5H, m), 4,88 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,04 (2H, s), 6,6-6,96 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,08 (1H, s)
250		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,88 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,0-6,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,86 (1H, s)
251		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,87 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,31 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,87 (1H, s)
252		(DMSO-d6) 3,32 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,36 (2H, s), 4,89 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,76 (1H, s)

[Tabla 70]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
253.		(DMSO-d6) 3,32 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,36 (2H, s), 4,89 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,75 (s)
254		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,1 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,42 (1H, s), 12,39 (1H, s)
255		(DMSO-d6) 2,47 (3H, s), 3,7 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,79 (3H, s), 4,1 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,7-5,1 (3H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,22 (1H, s)
256		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,04 (2H, a), 5,13 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,66 (1H, s)
257		(DMSO-d6) 1,409 (3H, s), 1,417 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,78 (1H, s), 4,89 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,68 (1H, s)
258		(DMSO-d6) 1,41 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,78 (1H, s), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35-7,6 (2H, m), 11,68 (1H, s)

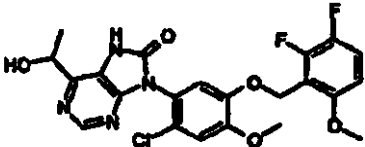
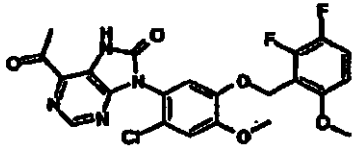
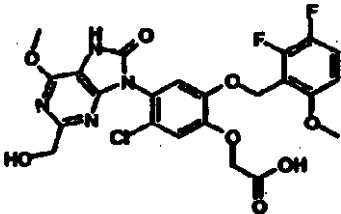
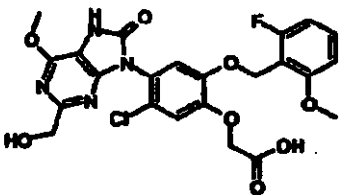
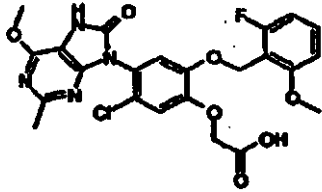
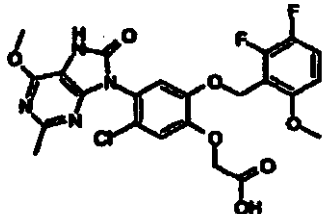
[Tabla 71]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
259		(DMSO-d6) 1,55 1,75 (2H, m), 2,35-2,6 (5H, m), 3,2-3,5 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,4-4,5 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,85-7,0 (1H, m), 7,35-7,6 (3H, m), 11,63 (1H, s)
260		(DMSO-d6) 1,451,6 (2H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 2,42 (3H, s), 3,35-3,5 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,42 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,57 (1H, s)
261		(DMSO-d6) 1,3-1,6 (4H m), 2,43 (3H, a), 2,45-2,6 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,79 (3H, a), 4,02 (3H, s), 4,33 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,07 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,62 (1H, s)
262		(DMSO-d6) 1,75 (3H, s), 3,25-3,45 (2H, m), 3,95-4,1 (5H, m), 5,18 (2H a), 6,97,0 (1H, m), 7,27 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,0-8,1 (1H, m), 8,25 (1H, s), 11,82 (1H, s)
263		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,1-3,25 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,2-4,3 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,8-7,0 (1H, m), 7,35-7,55 (3H, m), 7,8-8,2 (3H, s), 11,61 (1H, s)
264		(DMSO-d6) 1,79 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,25-3,45 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,95-4,1 (5H, m), 5,05 (2H, s), 6,8-6,95 (1H, m), 7,3-7,55 (3H, m), 8,03 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,6 (1H, s a)

[Tabla 72]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
265		(DMSO-d6) 1,16 (6H, s), 2,42 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,8 (2H, s), 4,02 (3H, s), 4,6 (1H, s), 5,08 (2H, s), 6,8-6,95 (1H, m), 7,25-7,55 (3H, m), 11,57 (1H, s)
266		(DMSO-d6) 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31,45 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,52 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,35-4,46 (2H, m), 4,85-4,95 (1H, m), 5,04 (2H, s), 6,85- 6,90 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,4-7,56 (2H, m), 11,84 (1H, s)
267		(DMSO-d6) 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,351,5 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 3,66-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,1 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,35-4,45 (2H, m), 4,86 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,62 (1H, s), 12,0 ()
268		(DMSO-d6) 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,351,45 (2H, m), 1,71,8 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,35-4,45 (2H, m), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,65 (2H, m), 8,62 (1H, s), 12,0 (1H, s)
269		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,68 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,57 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,47 (1H, s), 11,49 (1H, s)
270		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,72 (1H, s), 10,08 (1H, s), 12,48 (1H, s)

[Tabla 73]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
271		(DMSO-d6) 1,4-1,5 (3H, m), 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,85-5,05 (3H, m), 5,5-1,7 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,4-7,55 (2H, m), 8,46-8,5 (1H, m), 11,25-11,4 (s)
272		(DMSO-d6) 2,68 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,45-7,65 (2H, m), 8,66 (1H, s), 12,15 (1H, s)
273		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H d, J = 6,3 Hz), 4,82 (2H, s), 5,04 (2H, s), 5,19 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,67 (1H, s), 13,13 (1H, s a)
274		(DMSO-d6) 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H d, J = 6,4 Hz), 4,82 (2H a), 4,96-5,05 (2H, m), 5,21 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,68 (1H, s), 13,14 (1H, s a)
275		(DMSO-d6) 2,44 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,82 (2H a), 5,0 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,59 (1H, s), 13,13 (1H, s a)
276		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,45-7,65 (1H, m), 11,59 (1H, s), 12,5-14,0 (1H, s)

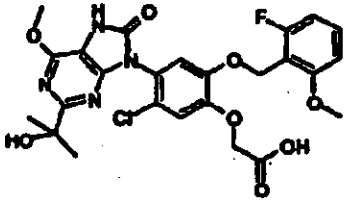
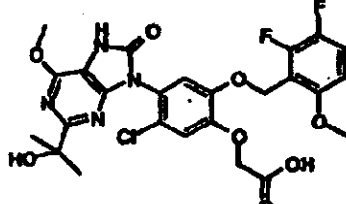
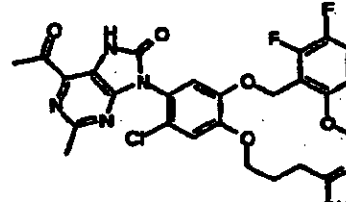
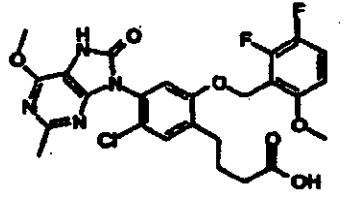
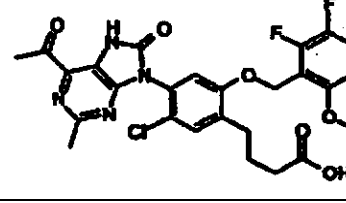
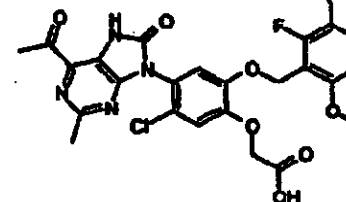
[Tabla 74]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
277		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,95-6,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,61 (1H, s), 11,89 (1H, s a), 13,93 (1H, s a)
278		(DMSO-d6) 3,65-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,1 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,8-4,9 (1H, m), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,6 (1H, s), 11,89 (1H, s), 13,0-15,0 (1H, a)
278		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,81 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,26 (1H, s), 11,75 (1H, s), 13,1 (1H, s a)
280		(DMSO-d6) 2,4-2,6 (5H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,63 (1H, s), 12,16 (1H, s a)
281		(DMSO-d6) 1,85-1,95 (2H, m), 2,33 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,42 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,58 (1H, s a), 12,17 (1H, s a)
282		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,1 (3H, s), 4,84 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,65-6,95 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,1 (1H, s)

[Tabla 75]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
283		(DMSO-d ₆) 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,32 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 11,88 (1H, s), 13,14 (1H, s a)
284		(DMSO-d ₆) 3,82 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,82 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 5,32 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,87 (1H, s), 13,14 (1H, s a)
285		(DMSO-d ₆) 2,45-2,55 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,07 (3H, s), 5,08 (2H, s), 5,31 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,92 (1H, s a), 12,15 (1H, s a)
286		(DMSO-d ₆) 1,85-2,0 (2H, m), 2,3 2,4 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 5,0-5,1 (2H, m), 5,3 (2H, d, J = 46,6 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,86 (1H, s a), 12,15 (1H, s a)
287		(DMSO-d ₆) 3,32 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,81 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,75 (1H, s), 13,14 (1H, s a)
288		(DMSO-d ₆) 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,83 (2H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,76 (1H, s), 13,15 (1H, s a)

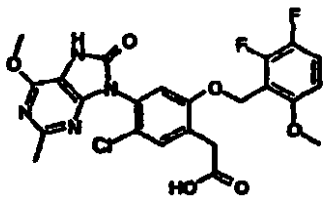
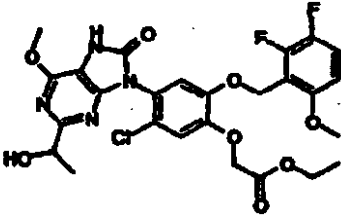
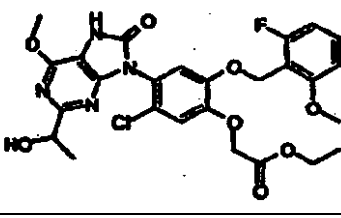
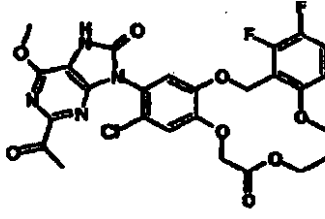
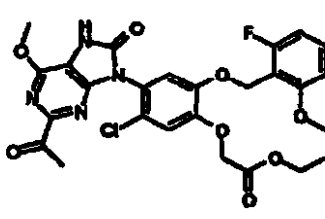
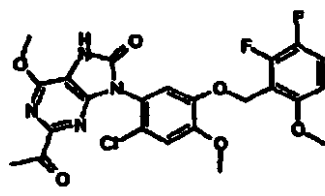
[Tabla 76]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
289		(DMSO-d6) 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,83 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,69 (1H, s), 13,15 (1H, s a)
290		(DMSO-d6) 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,82 (1H, s), 4,84 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,7 (1H, s), 13,14 (1H, s a)
291		(DMSO-d6) 1,85-2,0 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,5 Hz), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,99 (1H, s a), 12,15 (1H, s a)
292		(DMSO-d6) 1,65-1,8 (2H, m), 2,12,2 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,63 (1H, s), 12,02 (1H, s)
293		(DMSO-d6) 1,7-1,8 (2H, m), 2,1-2,25 (2H, m), 2,45-2,65 (5H, m), 2,66 (3H, s), 3,79 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 11,95-12,1 (2H, m)
294		(DMSO-d6) 2,55 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,29 (2H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,5-12,5 (1H, s)

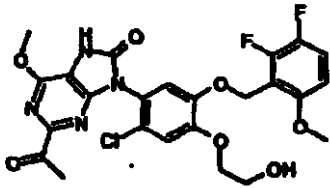
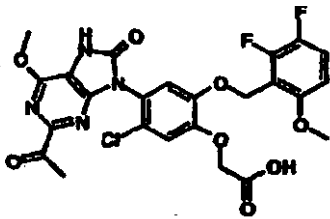
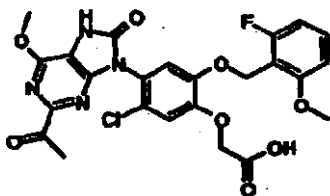
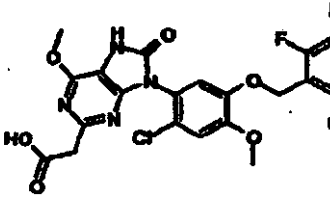
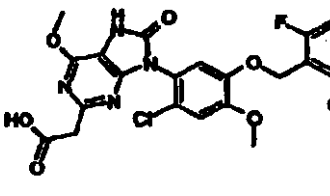
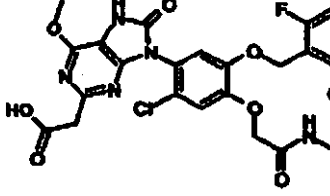
[Tabla 77]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
295		(DMSO-d6) 2,45-2,8 (10H, m), 3,8 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,9-7,0 (1H, m), 7,4-7,55 (3H, m), 12,04 (1H, s), 12,15 (1H, s)
296		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,95,1 (2H, m), 5,13 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,66 (1H, s)
297		(DMSO-d6) 1,41 (3H, s), 1,42 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,77 (1H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,67 (1H, s)
298		(DMSO-d6) 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,0-4,1 (3H, m), 4,5-4,65 (1H, m), 4,95-5,1 (3H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25-7,3 (1H, m), 7,4-7,55 (2H, m), 11,67 (1H, s)
299		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,99 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,4 7,55 (1H, m), 11,48 (1H, s a)
300		(DMSO-d6) 2,44 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,03 (3H, s), 5,12 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,55 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,84 (1H, s), 11,72 (1H, s), 13,13 (1H, s a)

[Tabla 78]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
301		(DMSO-d6) 2,44 (3H, s), 3,5 (2H, s), 3,78 (5H, s), 4,02 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 11,63 (1H, b). 12,3 (1H, s a)
302		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,8 (3H, s), 4,05-4,1 (3H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,5-4,65 (1H, m), 4,93 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,2-7,26 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 11,69 (s)
303		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz), 3,82 (3H, s), 4,0-4,1 (3H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,5-4,65 (1H, m), 4,85-5,15 (4H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,16-7,25 (1H, m), 7,4-7,6 (2H, m), 11,69 (1H, s)
304		(DMSO-d6) 1,21 (3H, t, J = 7-1 Hz), 2,57 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,1-4,2 (5H, m), 4,92 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,18 (1H, s)
305		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,58 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05-4,2 (5H, m), 4,91 (2H, s), 4,95-6,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 12,18 (1H, s)
306		(DMSO-d6) 2,58 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,13 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,47,65 (2H, m), 12,19 (1H, s)

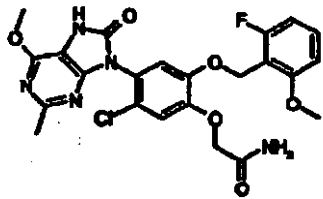
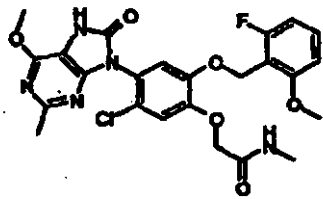
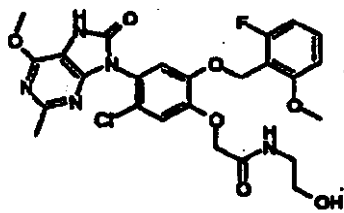
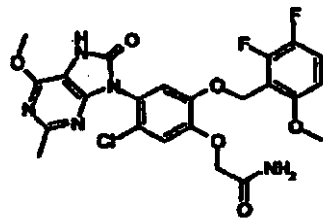
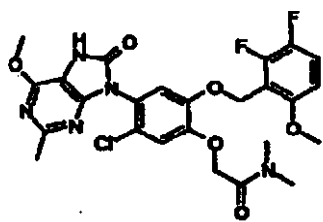
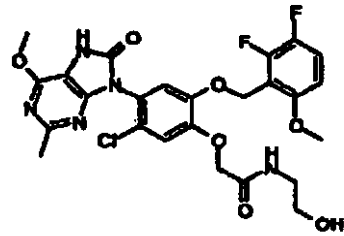
[Tabla 79]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
307		(DMSO-d6) 2,57 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,05-4,15 (5H, m), 4,86 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,16 (1H, s)
308		(DMSO-d6) 2,58 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,13 (3H, s), 4,84 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,457,55 (2H, m), 12,21 (1H, s), 13,16 (1H, s a)
309		(DMSO-d6) 2,58 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,13 (3H, s), 4,84 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,47,55 (2H, no), 12,21 (1H, s), 13,14 (1H, s a)
310		(DMSO-d6) 3,61 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,67 (1H, s), 12,62 (1H, s a)
311		(DMSO-d6) 3,67 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,69 (1H, s), 12,39 (1H, s a)
312		(DMSO-d6) 2,62 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,54 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,0 (3H, s), 4,58 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,857,95 (1H, m), 11,61 (1H, s)

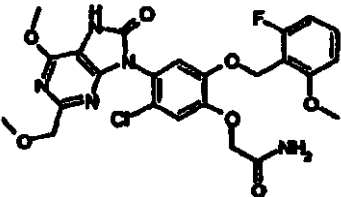
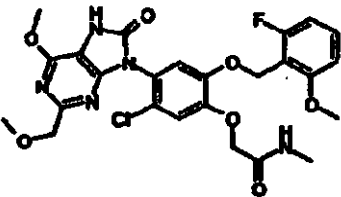
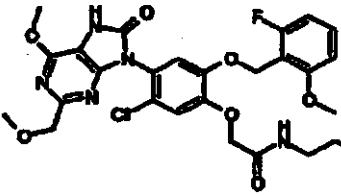
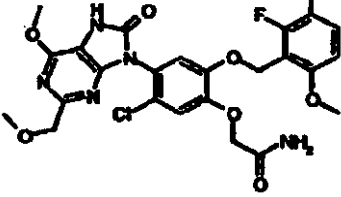
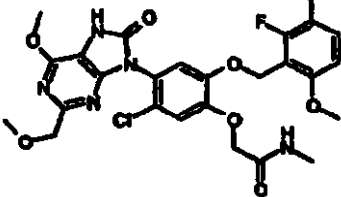
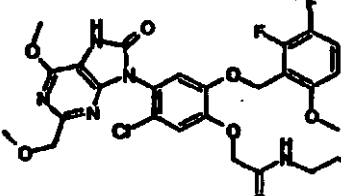
[Tabla 80]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
313		(DMSO-d ₆) 3,65-3,75 (4H m), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,08 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,7 (1H, s), 12,43 (1H, s a)
314		(DMSO-d ₆) 2,83 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,73,85 (8H, m), 4,03 (3H, s), 4,63 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,58 (1H, s)
315		(DMSO-d ₆) 2,82 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,7- 3,85 (8H, m), 4,03 (3H, s), 4,54 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,01 (2H a), 6,86-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,45 7,55 (1H, m), 11,6 (1H, s)
316		(DMSO-d ₆) 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,76 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,08 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 11,72 (1H, s)
317		(DMSO-d ₆) 2,43 (3H, s), 2,63 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,85-7,0 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,8-7,95 (1H, m), 11,59 (1H, s)
318		(DMSO-d ₆) 2,62 (3H d, J = 4,6 Hz), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,59 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 5,2 (1H, 1, J = 6,3 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,91 (1H, c, J = 4,6 Hz), 11,69 (1H, s)

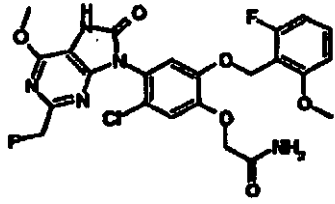
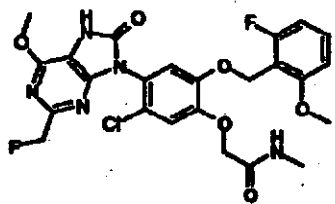
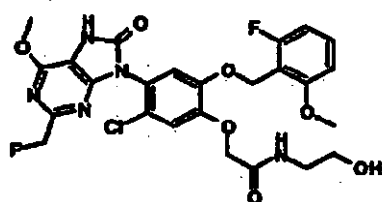
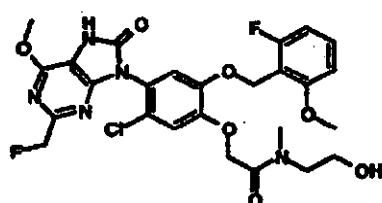
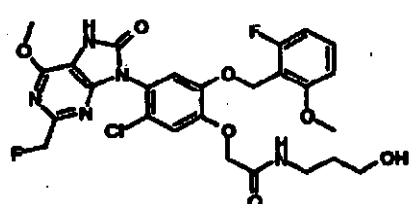
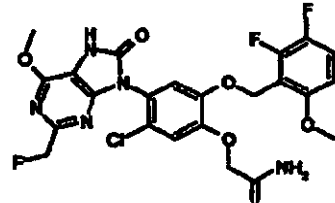
[Tabla 81]

N° Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
319		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,57 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,3-7,5 (4H, m), 11,6 (1H, s)
320		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 2,62 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,6 (1H, s)
321		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,1-3,2 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,6 (2H, s), 4,7 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,02 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,96 (1H, t, J = 6,7 Hz), 11,6 (1H, s)
322		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,3-7,55 (4H, m), 11,6 (1H, s)
323		(DMSO-d6) 2,44 (3H, s), 2,84 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,96 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,57 (1H, s)
324		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 3,1-3,25 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,7 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,06 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,96 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,6 (1H, s)

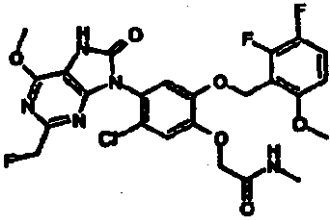
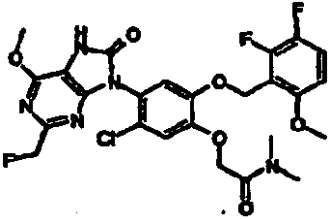
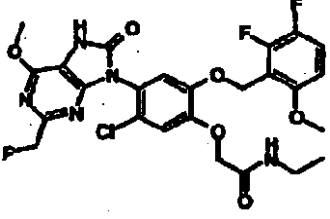
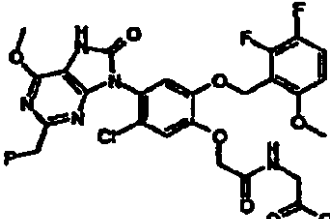
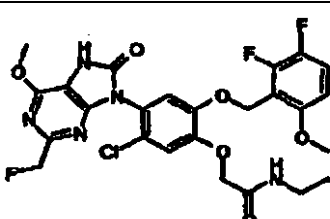
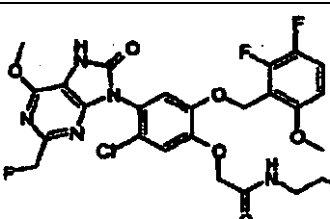
[Tabla 82]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
325		(DMSO-d6) 3,33 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,58 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,35-7,55 (4H, m), 11,77 (1H, a)
326		(DMSO-d6) 2,62 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,32 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,59 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,85-8,0 (1H, m), 11,77 (1H, s)
327		(DMSO-d6) 3,1-3,2 (2H, m), 3,3-3,45 (5H, m), 3,82 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,37 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,71 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85 7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,98 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,77 (1H, s)
328		(DMSO-d6) 3,32 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,58 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,3-7,55 (4H, m), 11,75 (1H, s)
329		(DMSO-d6) 2,62 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,32 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,59 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,45- 7,55 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,75 (1H, s)
330		(DMSO-d6) 3,1-3,25 (2H, m), 3,3-3,45 (5H, m), 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,61 (2H, s), 4,7 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,95 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,75 (1H, s)

[Tabla 83]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
331		(DMSO-d6) 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,58 (2H, s), 4,95 5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,3-7,55 (4H, m), 11,87 (1H, s)
332		(DMSO-d6) 2,62 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,81 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,58 (2H, s), 4,955,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,89 (1H, s a)
333		(DMSO-d6) 3,1-3,2 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,7 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,32 (2H, d, J = 46,6 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 11,88 (1H, s)
334		(DMSO-d6) 2,8-3,05 (3H, m), 3,25-3,65 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,555,1 (5H, m), 5,32 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,1-7,16 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 11,86 (1H, s)
335		(DMSO-d6) 1,45-1,6 (2H, m), 3,1-3,2 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,43 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,59 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 5,32 (2H, d, J = 46,7 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, a), 7,4-7,55 (2H, m), 7,95 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,88 (1H, s)
336		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,35-7,55 (4H, m), 11,88 (1H, s)

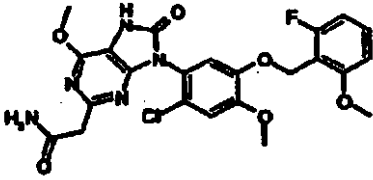
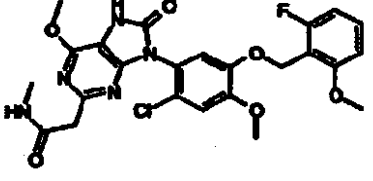
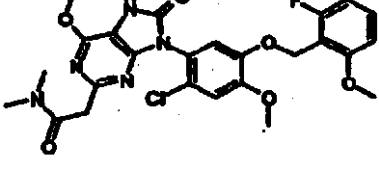
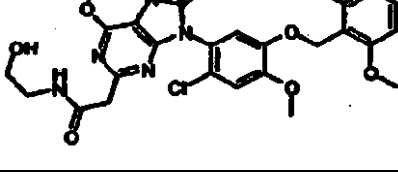
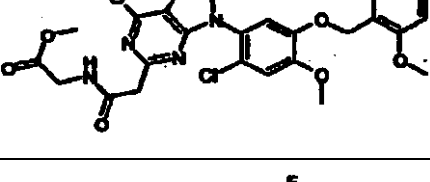
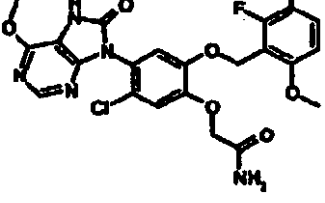
[Tabla 84]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
337		(DMSO-d ₆) 2,62 (3H d, J = 4,6 Hz), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,6 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 47,1 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,88 (1H, s)
338		(DMSO-d ₆) 2,84 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,32 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,86 (1H, s)
339		(DMSO-d ₆) 1,0 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,053,2 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,7 Hz), 6,86-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,93 (1H, t, J = 5,3 Hz), 11,88 (1H, s)
340		(DMSO-d ₆) 3,63 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,9 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,06 (3H, s), 4,7 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,6 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,46-7,55 (2H, m), 8,47 (1H, t, J = 5,9 Hz), 11,87 (1H, s)
341		(DMSO-d ₆) 3,1-3,25 (2H, no), 3,35-3,45 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,62 (2H, a), 4,7 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,96 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,88 (1H, s)
342		(DMSO-d ₆) 2,1 (6H, s), 2,26 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,15-3,25 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,81 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,89 (1H, s a)

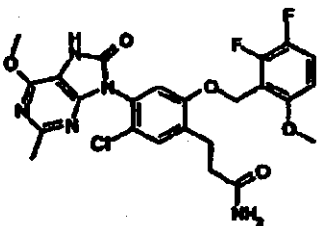
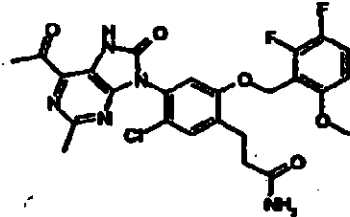
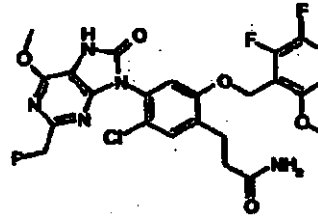
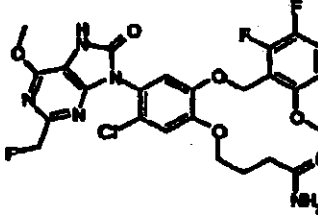
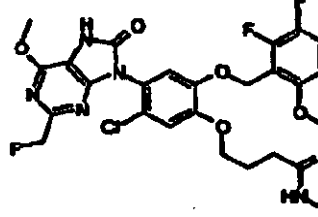
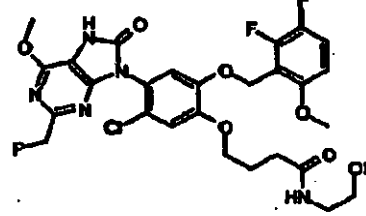
[Tabla 85]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
343		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,1 (3H e), 4,6 (2H, s) 5,05 (2H, s), 6,65-6,95 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,35-7,55 (4H, m), 12,11 (1H, s)
344		(DMSO-d6) 2,63 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,8 (3H, s), 4,09 (3H, a), 4,6 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,6-6,95 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,512,5 (1H, s)
345		(DMSO-d6) 2,84 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,8 (3H, a), 4,09 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,03 (2H a), 6,65-7,0 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,09 (1H, s)
346		(DMSO-d6) 2,58 (3H, s), 2,63 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,8 (3H, s); 4,13 (3H, s), 4,6 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,85-8,0 (1H, m), 12,22 (1H, s)
347		(DMSO-d6) 2,58 (3H, s), 2,62 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,82 (3H, s), 4,13 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,85-8,0 (1H, m), 12,22 (1H, s)
348		(DMSO-d6) 2,58 (3H, s), 3,1-3,25 (2H, m), 3,3-3,45 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,13 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,4-7,6 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,97 (1H, t, J-5,5 Hz), 12,22 (1H, s)

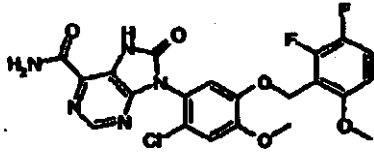
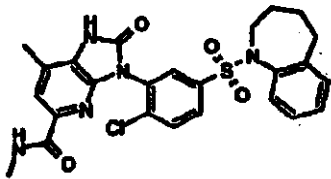
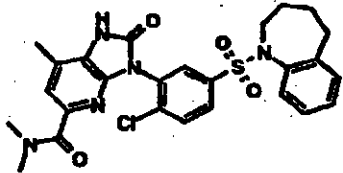
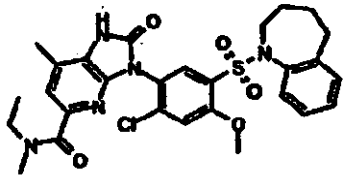
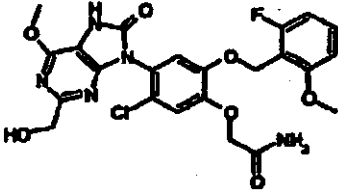
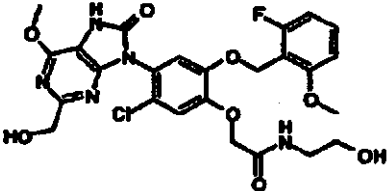
[Tabla 86]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
349		(DMSO-d6) 3,53 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,05 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,35-7,6 (2H, m), 11,66 (1H, s)
350		(DMSO-d6) 2,57 (3H d, J = 4,6 Hz), 3,54 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 7,757,85 (1H, m), 11,67 (1H, s)
351		(DMSO-d6) 2,81 (3H, s), 3,0 (3H, s), 3,79 (2H, s), 3,808 (3H, s), 3,813 (3H, s), 4,0 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,66 (1H, s)
352		(DMSO-d6) 3,05-3,2 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,56 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,63 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 5,4 Hz), 11,67 (1H, s)
353		(DMSO-d6) 3,6 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,85 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,04 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, a), 7,35-7,5 (2H, m), 8,34 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,68 (1H, s)
354		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,67 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,33 (1H, B), 7,42 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 8,26 (1H, s), 11,76 (1H, s)

[Tabla 87]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
355		(DMSO-d6) 2,3-2,4 (2H, m), 2,42,(3H, s), 2,65-2,8 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,78 (1H, s a), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s a), 7,47,55 (3H, m), 11,62 (1H, s a)
356		(DMSO-d6) 2,25-2,4 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,6-2,8 (5H, m), 3,8 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,79 (1H, s a), 6,85-7,0 (1H, m), 7,28 (1H, s a), 7,4-7,55 (3H, m), 12,04 (1H, s)
357		(DMSO-d6) 2,3-2,4 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,07 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,31 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,79 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,4-7,55 (3H, m), 11,91 (1H, s)
358		(DMSO-d6) 1,85-1,95 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,78 (3H, s), 4,0-4,1 (5H, m), 5,04 (2H, s), 5,3 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,78 (1H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,257,35 (2H, m), 7,35-7,55 (2H, m), 11,86 (1H, s)
359		(DMSO-d6) 1,85-1,95 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,56 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,77 (3H, s), 4,0-4,1 (5H, m), 5,04 (2H, s), 5,3 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 11,86 (1H, a)
360		(DMSO-d6) 1,85-2,0 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,05-3,15 (2H, m), 3,3-3,45 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,0-4,1 (5H, m), 4,63 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,04 (2H, s), 5,8 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 7,8-7,9 (1H, m), 11,85 (1H, s)

[Tabla 88]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
361		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,95-6,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,57 (1H, a), 11,84 (1H, s)
362		(DMSO-d6) 1,4-1,65 (2H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,45-2,65 (2H, m), 2,7 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,36-3,9 (2H, m), 7,1-7,3 (4H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,857,95 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,88 (1H, s)
363		(DMSO-d6) 1,4-1,65 (2H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 2,35-2,65 (5H, m), 2,86 (3H, s), 2,9 (3H, s), 3,35-3,8 (2H, m), 7,1-7,25 (5H, m), 7,82 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,8 (1H, s)
364		(DMSO-d6) 0,9 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,5-1,7 (2H, m), 1,75-1,9 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,4-2,7 (2H, m), 2,7 2,96 (5H, m), 3,43,85 (2H, m), 4,01 (3H, s), 6,65-6,8 (1H, m), 6,95-7,1 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,89 (1H, s), 11,7 (1H, s)
365		(DMSO-d6) 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,58 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 5,2 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,3-7,5 (4H, m), 11,69 (1H, s)
366		(DMSO-d6) 3,1-3,2 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,61 (2H, s), 4,7 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,2 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,69 (1H, s)

[Tabla 89]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
367		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,59 (2H, a), 5,05 (2H, s), 5,2 (1H, t, J = 6,5 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,3-7,55 (4H, m), 11,69 (1H, s)
368		(DMSO-d6) 2,62 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,6 (2H, s), 6,06 (2H, a), 6,19 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,85 8,0 (1H, m), 11,69 (1H, s)
369		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,053,2 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,59 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,19 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,85-7,0 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,98,0 (1H, m), 11,69 (1H, s)
370		(DMSO-d6) 1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 3,75-3,95 (4H, m), 4,05 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,57 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,19 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,4-7,65 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 11,69 (1H, s)
371		(DMSO-d6) 3,1-3,2 (2H, m), 3,3-3,45 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,62 (2H, s), 4,7 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,0-5,1 (2H, m), 5,2 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,85-6,96 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,69 (1H, s)
372		(DMSO-d6) 1,416 (3H, s), 1,424 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,58 (2H, a), 4,82 (1H, s), 4,95-6,1 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,15 (1H, e), 7,35-7,5 (4H, m), 11,7 (1H, s)

[Tabla 90]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
373		(DMSO-d6) 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,62 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,82 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,82 (1H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,85-8,0 (1H, m), 11,7 (1H, s)
374		(DMSO-d6) 1,417 (3H, s), 1,424 (3H, s), 3,1-3,2 (2H, m), 3,3-3,45 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,61 (2H, s), 4,72 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,82 (1H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,98 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,7 ()
375		(DMSO-d6) 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,82 (1H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,35-7,55 (4H, m), 11,7 (1H, s)
376		(DMSO-d6) 1,42 (3H, s), 1,43 (3H, s), 2,63 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,8 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,6 (2H, s), 4,81 (1H, s), 6,0-5,15 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,56 (2H, m), 7,85-8,0 (1H, m), 11,7 (1H, a)
377		(DMSO-d6) 1,416 (3H, s), 1,424 (3H, s), 3,1-3,25 (2H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,62 (2H, s), 4,71 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,81 (1H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,98 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,7 (1H, s)
378		(DMSO-d6) 3,75-3,85 (5H, m), 4,06 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,31 (2H, d, J = 47,1 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,25-8,4 (1H, m), 11,88 (1H, s), 12:67 (1H, s a)

[Tabla 91]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
379		(DMSO-d6) 3,62 (2H, s), 3,76 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 8,22 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,68 (1H, a), 12,54 (1H, s a)
380		(CDCl3) 2,58 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,1-5,2 (2H, m), 6,55-6,65 (1H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 8,61 (1H, s), 9,6 (1H, s a)
381		(DMSO-d6) 2,27 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,0 (2H, s), 6,17 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 11,02 (1H, s)
382		(DMSO-d6) 2,44 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,95 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,61 (1H, s)
383		(DMSO-d6) 2,43 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 11,69 (1H, a)
384		(DMSO-d6) 2,44 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,84 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,61 (1H, a), 12,5-14,0 (1H, s a)

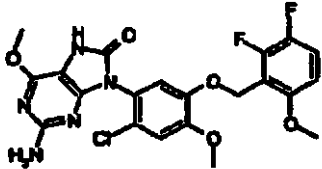
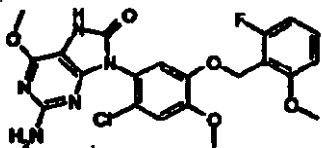
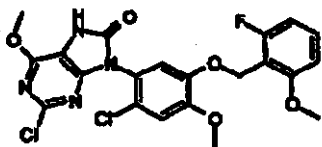
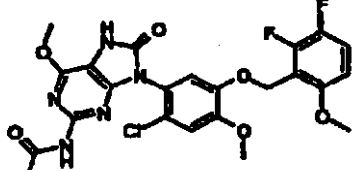
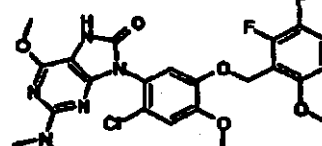
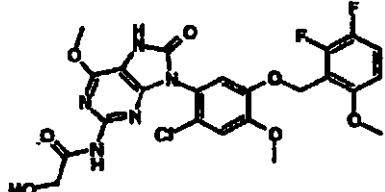
[Tabla 92]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
385		(DMSO-d6) 3,79 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,11 (3H, s), 5,01 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,29 (1H, s)
386		(DMSO-d6) 2,41 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,05 (2H, s), 7,27 (1H, s), 7,3-7,5 (6H, m), 11,57 (1H, s)
387		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,95-7,1 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 11,54 (1H, s)
388		(DMSO-d6) 2,41 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,03 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,25-7,35 (3H, m), 11,56 (1H, s)
389		(DMSO-d6) 2,41 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,3-7,4 (3H, m), 11,55 (1H, s)
390		(DMSO-d6) 2,42 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,08 (2H, s), 7,2-7,3 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,55-7,65 (1H, m), 11,57 (1H, s)

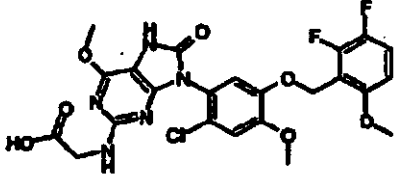
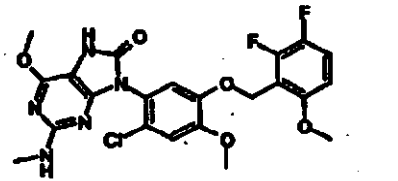
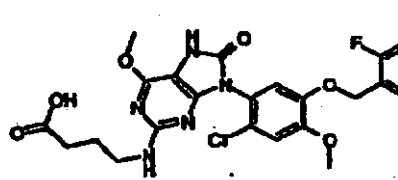
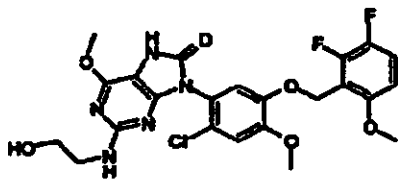
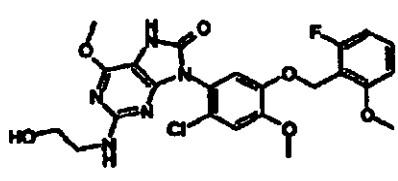
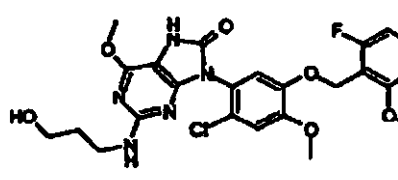
[Tabla 93]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
391		(DMSO-d6) 2,4 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,09 (2H, s), 7,1-7,25 (1H, m), 7,25-7,35 (4H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 11,56 (1H, s)
392		(DMSO-d6) 2,41 (3H, a), 3,86 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,45-7,55 (2H, m), 11,56 (1H, s)
393		(DMSO-d6) 2,31 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,02 (3H, s), 5,03 (2H, s), 7,15-7,3 (4H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 11,57 (1H, s)
394		(DMSO-d6) 2,31 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,01 (3H, s), 5,0 (2H, s), 7,1-7,3 (5H, m), 7,34 (1H, s), 11,56 (1H, s)
395		(DMSO-d6) 2,31 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,99 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,3-7,35 (3H, m), 11,55 (1H, s)
396		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,99 (3H, s), 4,65-4,8 (2H, m), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m), 11,5 (1H, s), 12,91 (1H, s a)

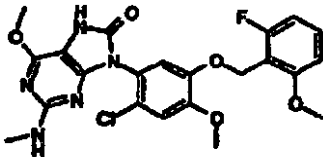
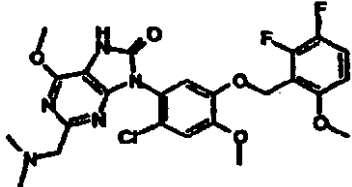
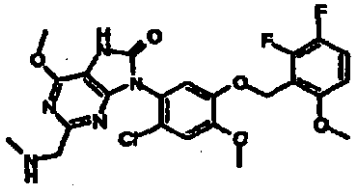
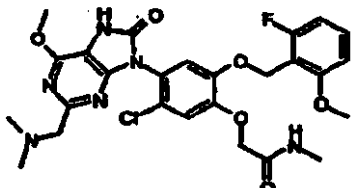
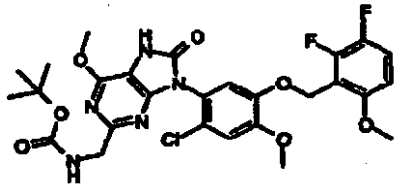
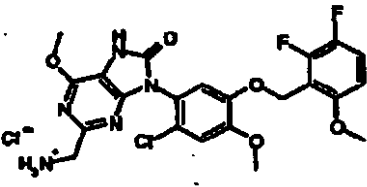
[Tabla 94]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
397		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,804 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,31 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 10,94 (1H, s)
398		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,32 (2H, s a), 6,8-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 10,94 (1H, s)
399		(DMSO-d6) 3,8-3,85 (6H, m), 4,05 (3H, s), 4,97 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,99 (1H, s)
400		(DMSO-d6) 2,11 (3H, s), 3,8 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,47,55 (2H, m), 10,28 (1H, s), 11,53 (1H, s)
401		(DMSO-d6) 2,99 (6H, s), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-7,0 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 10,99 (1H, s)
402		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,13 (2H d, J = 6,0 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,14 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,85-6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 10,02 (1H, s), 11,58 (1H, s a)

[Tabla 95]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
403		(DMSO-d ₆) 3,75-3,85 (8H, m), 3,92 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,86-6,96 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,01 (1H, s), 12,33 (1H, s a)
404		(DMSO-d ₆) 2,7 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,96-5,05 (2H, m), 6,75-6,95 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,45-7,55 (1H, m), 10,94 (1H, s)
405		(DMSO-d ₆) 1,65-1,8 (2H, m), 2,22 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,1-3,3 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,05 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 10,94 (1H, s), 11,98 (1H, s a)
406		(DMSO-d ₆) 3,15-3,3 (2H, m), 3,4-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,76 (1H, s a), 6,85-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 10,95 (1H, s)
407		(DMSO-d ₆) 3,15-3,3 (2H, m), 3,4-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,65-7,0 (3H, m), 7,2 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 10,95 (1H, s)
408		(DMSO-d ₆) 1,561,7 (2H, m), 3,1-3,8 (2H, m), 3,35-3,5 (2H, m), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,36 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,75-7,0 (3H, m), 7,2 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,4-7,6 (1H, m), 10,92 (1H, s)

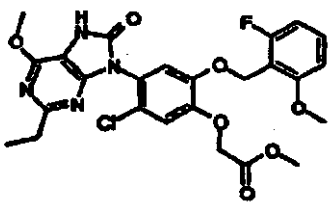
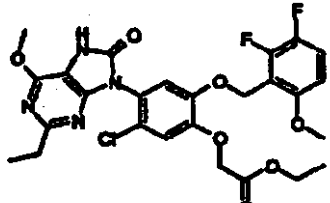
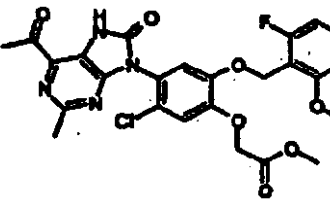
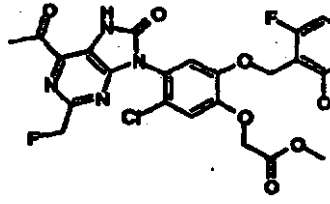
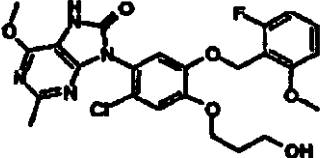
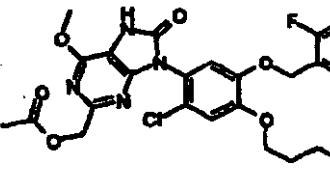
[Tabla 96]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
409		(DMSO-d6) 2,71 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,8 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,95,05 (2H, m), 6,75-7,0 (3H, m), 7,2 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 10,94 (1H, s)
410		(DMSO-d6) 2,29 (6H, s a), 3,58 (2H, s a), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,69 (1H, s)
411		(DMSO-d6) 2,33 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,35-7,55 (2H, m)
412		(DMSO-d6) 2,21 (6H, s), 2,62 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,45 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,68 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,85-7,9 (1H, m), 11,7 (1H, s a)
413		(DMSO-d6) 1,34 (9H, s), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,09 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,96-6,05 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,63 (1H, s)
414		(DMSO-d6) 3,8 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,12 (5H, s), 4,9-5,1 (2H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,28 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 8,24 (3H, s a), 11,88 (1H, s a)

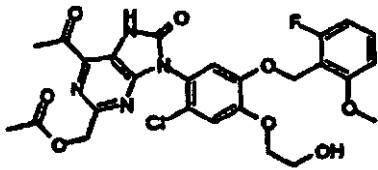
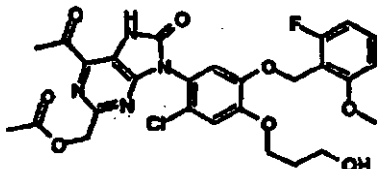
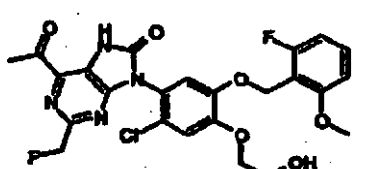
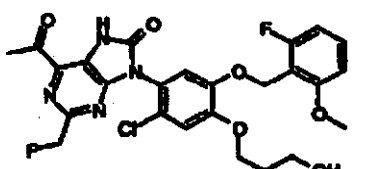
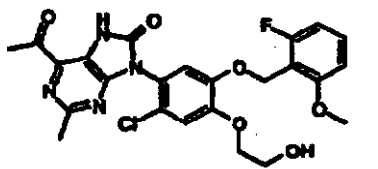
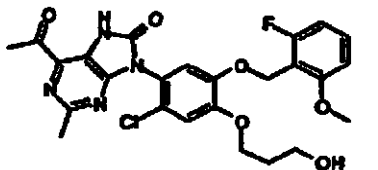
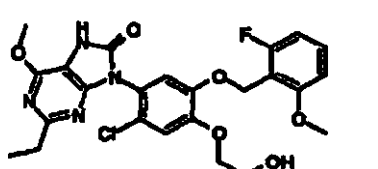
[Tabla 97]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
415		(DMSO-d6) 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 5,13 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,66 (1H, s)
416		(DMSO-d6) 3,69 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m)
417		(DMSO-d6) 1,85 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,23 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 8,25 (1H, t, J = 5,8 Hz), 11,66 (1H, s)
418		(DMSO-d6) 2,36 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,95 (2H, s), 5,0 (2H, s), 5,26 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,8-7,05 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 11,36 (1H, s)
419		(DMSO-d6) 2,86 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,81 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 5,26 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,85-7,05 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,37 (1H, s), 13,12 (1H, s a)
420		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,79 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,8-57,0 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,4-7,55 (1H, m), 11,56 (1H, s)

[Tabla 98]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
421		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,7 (2H, c, J=7,5 Hz), 3,69 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,93 (2H, b), 4,95-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 11,68 (1H, s)
422		(DMSO-d6) 1,15-1,25 (6H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,8 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,92 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,86-6,95 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 11,58 (1H, s)
423		(DMSO-d6) 2,57 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,95 (2H, s), 5,0 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,25 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,53 (1H, s), 12,01 (1H, s)
424		(DMSO-d6) 2,68 (3H, s), 3,7 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,95 (2H, s), 5,0 (2H, s), 5,46 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,55 (1H, s), 12,28 (1H, s)
425		(DMSO-d6) 1,75-1,9 (2H, m), 2,43 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,52 (1H, t, J = 5,1 Hz), 5,0 (2H, s), 6,86-6,95 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,59 (1H, s a)
426		(DMSO-d6) 1,75-1,9 (2H, m), 2,07 (3H, s), 3,45-3,6 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,95-5,1 (4H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,79 (1H, s a)

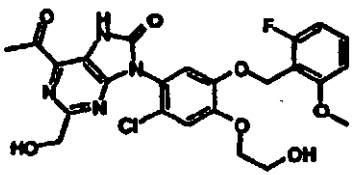
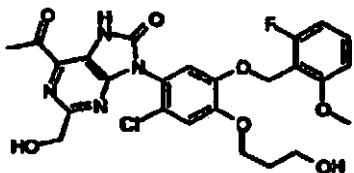
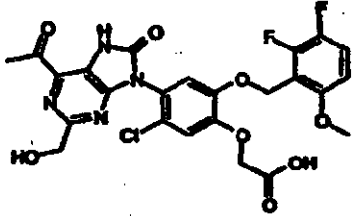
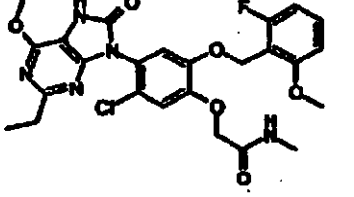
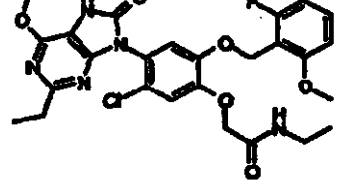
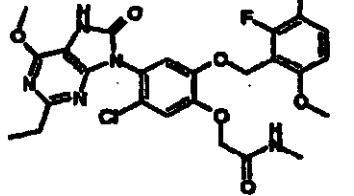
[Tabla 99]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ¹ H δ ppm:
427		(DMSO-d6) 2,1 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,054,15 (2H, m), 4,87 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,1-5,2 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 12,17 (1H, a)
428		(DMSO-d6) 1,75-1,9 (2H, m), 2,1 (3H, s), 2,64 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,52 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,96-6,05 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 12,17 (1H, s)
429		(DMSO-d6) 2,68 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,1 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,89 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 5,44 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 12,28 (1H, s)
430		(DMSO-d6) 1,76-1,9 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,52 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 5,44 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 12,25 (1H, s)
431		(DMSO-d6) 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,1 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,89 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,9-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 12,01 (1H, s)
432		(DMSO-d6) 1,751,9 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,52 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,99 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,98 (1H, a)
433		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,65-3,75 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,85 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,56 (1H, s)

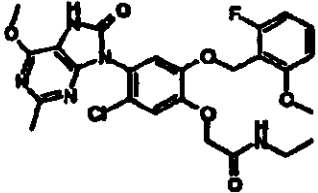
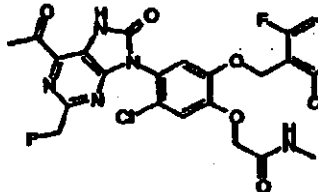
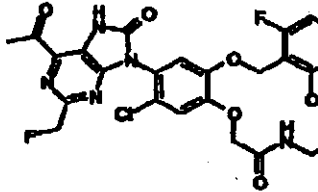
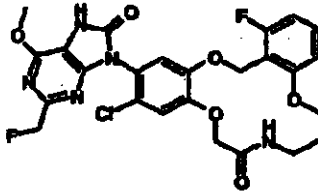
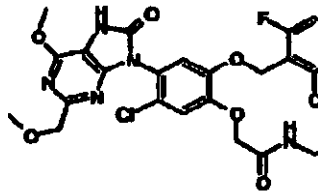
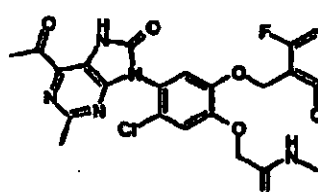
[Tabla 100]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
434		(DMSO-d ₆) 1,19 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,65 3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,0-4,15 (5H, m), 4,87 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,04 (2H, s), 6,85-6,95 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,4-7,65 (1H, m), 11,67 (1H, s)
435		(DMSO-d ₆) 1,75-1,9 (2H, m), 3,45-3,6 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,4 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,52 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,14 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,8-6,95 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,66 (1H, s)
436		(DMSO-d ₆) 1,2 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,652,76 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,81 (2H, s), 5,0 (2H, s), 6,8-7,0 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,35-7,5 (2H, m), 11,58 (1H, s), 13,11 (1H, s a)
437		(DMSO-d ₆) 1,2 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,7 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,8 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,4-7,65 (2H, m), 11,58 (1H, s), 13,12 (1H, s)
438		(DMSO-d ₆) 2,68 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,83 (2H, s), 4,9-5,05 (2H, m), 6,45 (2H, d, J = 46,8 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,54 (1H, s), 12,27 (1H, s), 13,0-13,3 (1H, s)
439		(DMSO-d ₆) 2,57 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,82 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,47,5 (1H, m), 7,51 (1H, s), 12,0 (1H, s), 12,86-13,4 (1H, s)

[Tabla 101]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
440		(DMSO-d6) 2,68 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,52 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,2-5,35 (1H, m), 6,87,0 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 12,09 (1H, s)
441		(DMSO-d6) 1,75-1,9 (2H, m), 2,68 (3H, s), 3,45-3,55 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,45-4,55 (3H, m), 4,95-5,05 (2H, m), 5,29 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,3 (1H, s), 7,35 7,5 (2H, m), 12,08 (1H, s)
442		(DMSO-d6) 2,68 (3H, s), 3,8 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,84 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 5,36 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,85-7,0 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,6 (2H, m), 12,09 (1H, s), 13,0-13,5 (1H, s)
443		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (3H, d, J = 4,7 Hz), 2,65-2,75 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,59 (1H, s)
444		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,2 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,05-3,2 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (3H, s), 4,57 (2H, s), 4,95 5,1 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,59 (1H, s)
445		(DMSO-d6) 1,2 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,63 (3H, d, J = 4,7 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,8 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,0-5,15 (2H, m), 6,9-6,95 (1H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,59 (1H, s)

[Tabla 102]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
446		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,43 (3H, s), 3,06-3,2 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,02 (3H, s), 4,57 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,69 (1H, s)
447		(DMSO-d6) 2,61 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,67 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,6 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 5,44 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 12,27 (1H, s)
448		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,68 (3H, s), 3,05-3,2 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,6 (2H, s), 4,96-5,1 (2H, m), 5,45 (2H, d, J = 46,9 Hz), 6,8-7,0 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 5,6 Hz), 12,28 (1H, s)
449		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,053,2 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,58 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 5,31 (2H, d, J = 47,0 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,4-7,56 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,87 (1H, s)
450		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,053,2 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,05 (3H, s), 4,36 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,35-7,65 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 5,7 Hz), 11,76 (1H, s)
451		(DMSO-d6) 2,56 (3H, s), 2,62 (3H, d, J = 4,5 Hz), 2,65 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,6 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, b), 7,4-7,5 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,85-7,95 (1H, m), 12,01 (1H, s)

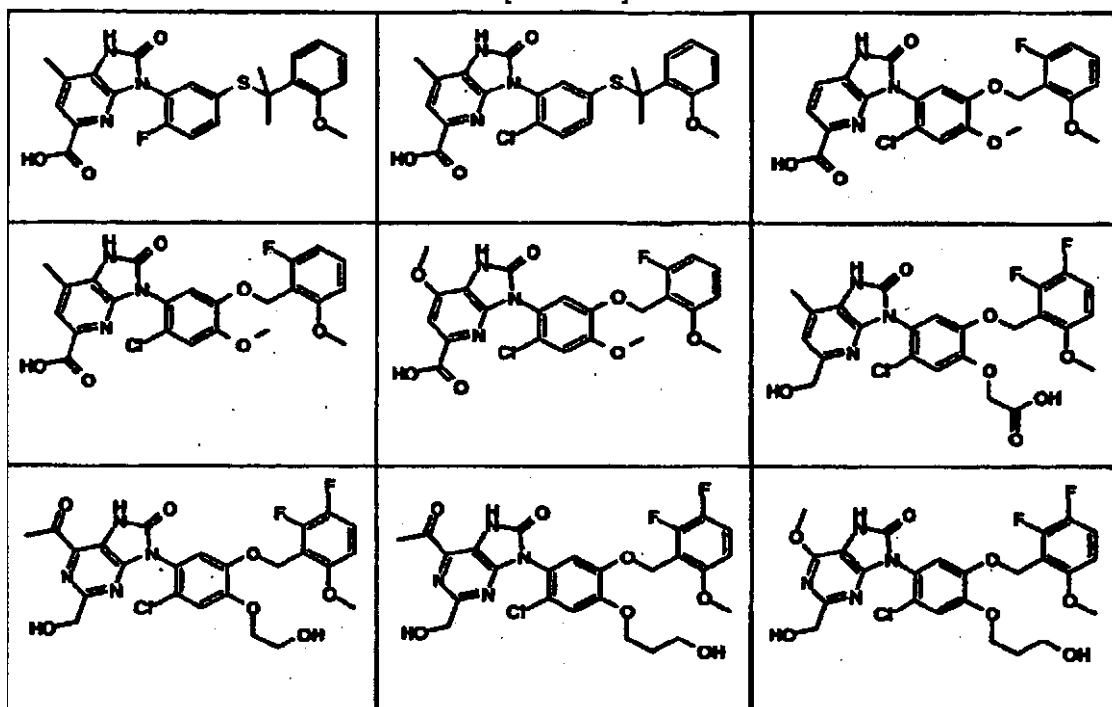
[Tabla 103]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
452		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,05-3,2 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,59 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, s), 7,4-7,5 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,93 (1H, t, J = 5,5 Hz), 12,01 (1H, s)
453		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,053,15 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,06 (3H, s), 4,4 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,58 (2H, s), 4,95-5,05 (2H, m), 5,22 (1H, t, J = 6,5 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,4-7,55 (2H, m), 7,96 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,71 (1H, s)
454		(DMSO-d6) 2,5-2,7 (9H, m), 3,8 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,0-5,1 (2H, m), 6,8-7,0 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,35-7,6 (2H, m), 7,85-8,0 (1H, m), 12,01 (1H, s)
455		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,56 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,05-3,2 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,6 (2H, s), 5,0-5,15 (2H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,4-7,6 (2H, m), 7,93 (1H, t, J = 5,2 Hz), 12,01 (1H, s)
456		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,2 (3H, t, J-7,6 Hz), 2,69 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,05-3,2 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,03 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,0-6,15 (2H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,2 (1H, a), 7,4-7,55 (2H, m), 7,92 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,59 (1H, s)
457		(DMSO-d6) 2,63 (3H, d, J = 4,4 Hz), 2,68 (8H, s), 3,8 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,62 (2H, s), 4,95-5,15 (2H, m), 6,34 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,85-7,0 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,35-7,6 (2H, m), 7,85-8,05 (1H, m), 12,1 (1H, s)

[Tabla 104]

Nº Ej.	Estruc.	(Disolv.) RMN ^1H δ ppm:
458		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,68 (3H, s), 3,05-3,2 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,61 (2H, s), 4,95-5,15 (2H, m), 5,35 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,8-7,0 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,35-7,6 (2H, m), 7,85-8,05 (1H, m), 12,1 (1H, s)
459		(DMSO-d6) 2,36 (3H, s), 2,62 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,8 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,58 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 5,25 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,85-7,05 (3H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 11,38 (1H, s)
460		(DMSO-d6) 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,36 (3H, B), 3,05-3,2 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,57 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 5,25 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,85-7,05 (3H, m), 7,18 (1H, s), 7,4-7,5 (2H, m), 7,93 (1H, t, J = 5,5 Hz), 11,38 (1H, s)
461		(DMSO-d6) 2,62 (3H, d, J = 4,5 Hz), 2,68 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,61 (2H, s), 4,95-5,1 (2H, m), 5,35 (1H, t, J = 6,4 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,35-7,55 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,85-8,0 (1H, m), 12,1 (1H, s)
462		(DMSO-d6) 1,0 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,68 (3H, s), 3,05-3,2 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,6 (2H, s), 5,01 (2H, s), 5,35 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,85-7,0 (2H, m), 7,2 (1H, a), 7,35-7,55 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,9-8,0 (1H, m), 12,1 (1H, s)
463		(DMSO-d6) 2,36 (3H, s), 3,65-3,75 (2H, m), 3,8 (3H, s), 4,05-4,15 (2H, m), 4,38 (2H d, J = 5,9 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-5,05 (2H, m), 5,24 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,8-6,95 (2H, m), 7,0 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,35-7,5 (1H, m), 11,36 (1H, s)

[Tabla 105]



[Ejemplo de ensayo 1]

5

1) Clonación y construcción del vector que expresa un receptor humano GnRH (GnRHR1)

10

Utilizando ADNc derivado de hipófisis humana (BECTON DICKINSON) como molde, el fragmento codificante de ADN 45 a 1115 bp de GnRHR1 (Nº de registro L03380), que informaron Kakar y col., se amplificó por el procedimiento PCR y se insertó en un sitio de multi-clonado de ADNpc3.1(+) (Invitrogen). La secuencia de ADN insertada coincidía perfectamente con la secuencia informada anteriormente.

15

2) Establecimiento de una línea celular de células HEK293 que expresaba establemente el receptor humano 1 de GnRH.

20

La expresión del vector del gen GnRHR1 humano, se digirió con XhoI en un ADN lineal. El ADN lineal se transfectó en las células HEK293 por medio de lipofección (Lipofectamina2000; Invitrogen). Se seleccionaron las líneas celulares resistentes a la Neomicina por cultivo en el medio que contenía G418 (Invitrogen) a 1 mg/ml, y luego se midió el cambio de los niveles de calcio en las células GnRH estimuladas por el procedimiento que se describe a continuación. Se seleccionó la línea celular que había mostrado el mayor cambio, y se denominó como hGnHRH1#1. Las células hGnHRH1#1 se cultivaron en presencia de G418 a 0,5 mg/ml.

3) Ensayo del efecto inhibitor del cambio de niveles de calcio en las células GnRH estimuladas

25

30

35

Se evaluó el efecto antagonista de los compuestos para GnRHR1 por la depresión de los niveles de calcio en las células GnRH estimuladas. Las células hGnHRH1#1 se sembraron en placas de cultivo de 96 pocillos con una densidad de $1,5 \times 10^5$ células/ pocillo y se cultivaron durante un día. Después de eliminar el medio de cultivo, se lavaron las células con 200 μ l por pocillo de tampón de lavado (Solución Salina Equilibrada de Hanks, ácido *N*-2-hidroxiethylpiperazina-*N*-2-etanosulfónico 20 mM, cloruro cálcico 1,3 mM, cloruro magnésico 0,5 mM, sulfato magnésico 0,4 mM). Se añadieron cien μ l de solución colorante sensible al Ca^{2+} (kit de ensayo de calcio FLIPR, Molecular Devices), y las células se incubaron durante 1 hora a 37 °C en una incubadora con CO_2 al 5%. Luego se determinaron los niveles intracelulares de calcio bajo las siguientes condiciones utilizando FLEX STATION (Molecular Devices). En el aparato, que se calentó a 37 °C, se añadieron al pocillo 50 μ l del compuesto de ensayo diluido con el tampón de medición (el tampón de lavado con un 0,1% de albúmina sérica bovina). Después de 1 minuto, se añadieron 50 μ l de GnRH 10 nM al pocillo. La concentración de fármaco, a la que se inhibió el 50% del flujo intracelular de calcio estimulado por GnRH (valor CI_{50}), se calculó utilizando un gráfico logit (Tabla 106).

[Tabla 106]

Ejemplo N°	CI50 (nM)
35	193
39	27
81	32
93	20
109	36
128	24
152	32
160	99
199	46
251	54
262	62
274	15
314	23
341	32
345	17
346	38
381	36
452	19

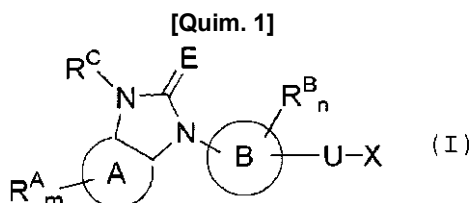
Aplicabilidad Industrial

- 5 Un derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una excelente actividad antagonista GnRH, y por tanto, se puede utilizar como un agente de prevención o tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas sexuales controlando el efecto de la hormona liberadora de gonadotropina y controlando la producción y secreción de gonadotropinas y hormonas sexuales. Por lo tanto, la presente invención puede proporcionar un agente para la prevención o el tratamiento de, por
- 10 ejemplo, hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome ovárico poliquístico, lupus eritematoso, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome de colon irritable, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de mama o tumor hipofisario; un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia post-operatoria de
- 15 cánceres dependientes de hormonas sexuales.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno representado por la fórmula general (I):

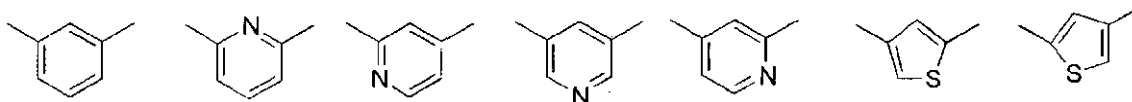
5



donde el anillo A es un anillo piridina o un anillo pirimidina; el anillo B es cualquiera de los anillos representados por la fórmula:

10

[Quim. 2]



R^A y R^B representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquino inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo hidroxiiminometilo, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, $-NW^3W^4$, $-SO_2NW^3W^4$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo hidroxycarbamimidoilo con la condición de que R^B no represente un grupo hidroxycarbamimidoilo;

R^C representa un átomo de hidrógeno;
m representa un número entero de 0 a 3 con la condición de que cuando m sea 2 o más, estos R^A puedan ser iguales o diferentes entre sí;

n representa un número entero de 0 a 2 con la condición de que cuando n sea 2, estos R^B puedan ser iguales o diferentes entre sí;

E representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

U representa un enlace sencillo;

X representa un grupo representado por $-CO-Y$, $-SO_2-Y$, $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-CO-L-Y$, $-SO_2-L-Y$, $-N(Q)-L-Y$, $-N(Q)-CO-Y$ o $-N(Q)-SO_2-Y$;

en los que W^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);

W^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-NW^5W^6$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);

W^3 y W^4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-COW^7$, $-SO_2W^8$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), o W^3 y W^4 opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);

W^5 y W^6 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes

- (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) con la condición de que no sean ambos grupos alcoxi inferiores que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) al mismo tiempo, o W^5 y W^6 opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);
- 5 W^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-NW^9W^{10}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo
- 10 heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii); W^8 representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-NW^9W^{10}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede
- 15 tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii); W^9 y W^{10} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de
- 20 sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) con la condición de que no sean ambos grupos alcoxi inferiores que puedan tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) al mismo tiempo, o W^9 y W^{10} opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii);
- 25 L representa un grupo alquileo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i); Y representa un grupo representado por Z o $-NW^{11}W^{12}$, donde W^{11} y W^{12} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) o Z con la condición de que W^{11} y W^{12} no sean átomos de hidrógeno al mismo tiempo, o W^{11} y W^{12} opcionalmente se unen con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente
- 30 seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii); Z representa un grupo cicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), un grupo heterocicloalquilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii), un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii);
- 35 Q tiene el mismo significado que W^3 y W^4 pero independientemente de W^3 y W^4 , y con la condición de que Q forme opcionalmente un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) con R^B .
- 40 Grupo de sustituyentes (i): un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, un grupo (alquilo inferior)sulfino que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes C, $-OW^{23}$, $-SW^{23}$, $-COW^{24}$, $-NW^{25}W^{26}$, $-SO_2NW^{25}W^{26}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un
- 45 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B and un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;
- Grupo de sustituyentes (ii): un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquilo inferior que puede tener un
- 50 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfino que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^{13}$, $-SW^{13}$, $-COW^{14}$, $-NW^{15}W^{16}$, $-SO_2NW^{15}W^{16}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un
- 55 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B y un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B;
- Grupo de sustituyentes (iii): un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquilo inferior que puede tener un
- 60 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfino que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^{13}$, $-SW^{13}$, $-COW^{14}$, $-NW^{15}W^{16}$, $-SO_2NW^{15}W^{16}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un
- 65 sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B y un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; en el que W^{23} representa un átomo de hidrógeno, un

sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y con la condición de que W^{17} y W^{18} no sean un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) al mismo tiempo, o W^{17} y W^{18} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; W^{19} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-NW^{21}W^{22}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; W^{20} representa un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-NW^{21}W^{22}$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; y W^{21} y W^{22} representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes A, un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B, y con la condición de que W^{21} y W^{22} no sean un grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i) al mismo tiempo, o W^{21} y W^{22} pueden enlazarse junto con el átomo de nitrógeno colindante para formar un grupo amino cíclico que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes B; Grupo de sustituyentes A: un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo halo(alquilo inferior), un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo (alquilo inferior)tio, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo amino, un grupo (di)(alquilo inferior)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo; Grupo de sustituyentes B: un grupo oxo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo halo (alquilo inferior), un grupo alcoxi inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo (alquilo inferior)tio, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo amino, un grupo (di)(alquilo inferior)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo; Grupo de sustituyentes C: un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquilo inferior)tio, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo, un grupo (alquilo inferior)sulfinilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi inferior)carbonilo, un grupo acilo inferior, un grupo carbamoilo, un grupo (di)(alquilo inferior)carbamoilo, un grupo amino, un grupo (di)(alquilo inferior)amino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo cicloalquilo y un grupo heterocicloalquilo; alquilo inferior significa alquilo opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo inferior significa alquenilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo inferior significa alquinilo opcionalmente ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y alquilenio inferior significa alquilenio opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi inferior significa alcoxi opcionalmente ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

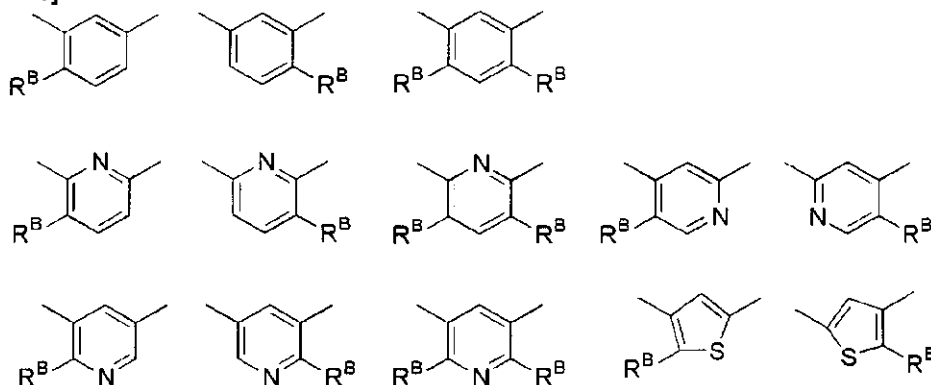
2. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^A es un grupo hidroxycarbamimidoilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^A y R^B son independientemente un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquenilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo alquinilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo hidroximinometilo, un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfinilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, $-NW^3W^4$, $-SO_2NW^3W^4$, un grupo arilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), un grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) o un grupo heterocicloalquilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (iii) en el que W^1 a W^4 tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

4. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^A es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), un grupo (alquilo inferior)sulfonilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (i), $-OW^1$, $-SW^1$, $-COW^2$, $-NW^3W^4$ o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) en el que W^1 a W^4 tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, donde n es 1 o 2 y el anillo B es cualquiera de los anillos en los que R^B se enlaza a la posición del anillo B representado por la siguiente fórmula:

[Quim. 3]



- 15 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde X es un grupo representado por $-CO-Y$, $-SO_2-Y$, $-S-L-Y$, $-O-L-Y$, $-C-O-L-Y$, $-SO_2-L-Y$, $-N(Q)-L-Y$ o $-N(Q)-SO_2-Y$ en que L, Y y Q tienen los mismos significados que se han definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde L es un grupo alquileo C_{1-3} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde Z es un grupo arilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii) o un grupo heteroarilo opcionalmente condensado que puede tener un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes (ii), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo de

- 5-Carboxi-3-[2-cloro-5-(1-metil-1-feniletilsulfonil)-fenil]-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 9-[2-Cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 3-[5-[N-Acetil-N-(2,3-difluoro-6-metoxibencil)amino]-2-clorofenil]-5-carboxi-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 5-Carboxi-3-[2-fluoro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 5-Carboxi-3-[5-[1-(2-clorofenil)-1-metiletiltio]-2-fluoro-4-metoxifenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 5-Carboxi-3-[2-cloro-5-[1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1-metiletilsulfonil]fenil]-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-hidroximetil-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 3-[2-Cloro-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzoazepin-1-ilsulfonil)fenil]-5-hidroxicarbamimidol-7-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona,
 9-[2-Cloro-5-[N-(2-metoxifenil)-N-metilsulfamoyl]fenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroxietoxi)]-2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 9-[5-[6-(2-Acetilaminoetoxi)-2,3-difluorobenciloxi]-2-clorofenil]-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 9-[4-Carboximatoxi-2-cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenil]-2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 9-[2-Cloro-5-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2-(2-hidroxietil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-(2-hidroxietil)acetamida,

2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-difluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N,N-dimetilacetamida,
 2-[4-(2-Acetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 5 2-Amino-9-[2-cloro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-6-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona,
 2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N- etilacetamida,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un derivado de anillo condensado que contiene nitrógeno de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo de

2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 15 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 20 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 25 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-difluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-metilacetamida,
 30 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il]fenoxi]-N-metilacetamida,
 35 2-[5-Cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il]fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N- etilacetamida,
 2-[4-(6-Acetil-2-fluorometil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 40 2-[4-(6-Acetil-2-fluorometil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-fluorometil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 45 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(6-metoxi-2-metoximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N- metilacetamida,
 2-[5-Cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)-4-(2-hidroximetil-6-metoxi-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)fenoxi]-N-etilacetamida,
 50 2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[4-(6-Acetil-2-metil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,
 2-[4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 55 2-[4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-metilacetamida,
 2-[4-(6-Acetil-2-hidroximetil-7,9-dihidro-8H-purin-8-ona-9-il)-5-cloro-2-(2-fluoro-6-metoxibenciloxi)fenoxi]-N-etilacetamida,
 60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo un derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el derivado cíclico condensado que contiene nitrógeno es un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad hormonodependiente seleccionada de entre el grupo que consiste en hipertrofia prostática benigna, histeromioma, endometriosis, metrofibroma, pubertad precoz, amenorrea, síndrome premenstrual, dismenorrea, síndrome ovárico poliquístico, lupus eritematoso, hirsutismo, baja estatura, trastornos del sueño, acné, calvicie, enfermedad de Alzheimer, infertilidad, síndrome de colon irritable, cáncer de próstata, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de mama o tumor hipofisario; un regulador de la reproducción, un anticonceptivo, un agente inductor de la ovulación o un agente para la prevención de la recurrencia post-operatoria de cánceres dependientes de hormonas sexuales.
- 5
- 10 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que además comprende al menos un fármaco seleccionado de entre el grupo que consiste en un superagonista de GnRH, un agente quimioterapéutico, un antagonista GnRH peptídico, un inhibidor de la reductasa 5α , un inhibidor del receptor α -adrenérgico, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la producción de andrógenos y un agente terapéutico hormonal.