

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 443**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 217/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 19/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4375</b>	(2006.01)	<b>C07D 217/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/472</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/675</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/14</b>	(2006.01)		
<b>A61P 19/08</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2010** **E 10761614 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013** **EP 2418203**

54 Título: **Compuesto cíclico que tiene un grupo fenilo sustituido**

30 Prioridad:

**06.04.2009 JP 2009091671**

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

**25.02.2014**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KANNO, OSAMU;  
NAKAJIMA, KATSUYOSHI;  
AOKI, KAZUMASA;  
NAITO, SATORU y  
HIRANO, SHIMPEI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 444 443 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

Compuesto cíclico que tiene un grupo fenilo sustituido

### Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un compuesto cíclico que tiene un grupo fenilo sustituido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, útil para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, por ejemplo, osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia y enfermedad de Paget.

### Técnica Antecedente

10 En general, en el metabolismo óseo normal, la resorción ósea por los osteoclastos y la osteogénesis por los osteoblastos están en equilibrio, con lo cual se mantiene la homeostasis. Se supone que las enfermedades asociadas con el metabolismo de los huesos se desarrollan cuando se altera el equilibrio entre la resorción ósea y la osteogénesis. Tales enfermedades incluyen osteoporosis, osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, enfermedad de Paget y similares. En particular, la osteoporosis se desarrolla comúnmente en mujeres posmenopáusicas y en personas de edad avanzada con síntomas concomitantes de dolor, tales como el dolor de  
15 espalda, fracturas óseas, etc. En particular, las fracturas óseas en personas de edad avanzada son graves debido a que estas conducen a debilidad generalizada y demencia. Para tales enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, se han empleado terapias de reemplazo hormonal con estrógenos y agentes terapéuticos, tales como bisfosfonatos y calcitoninas, los cuales inhiben ambos la actividad de los osteoclastos.

20 Sin embargo, aunque se ha informado que muchos de estos agentes terapéuticos tienen una acción inhibitoria de la resorción ósea, etc., ninguno de ellos ha demostrado claramente aun tener una acción promotora de la osteogénesis. En particular, se ha informado que el deterioro de la capacidad osteogénica debido a una reducida renovación de hueso es la principal causa de osteoporosis senil (referencia no de patente 1) y, por lo tanto, un medicamento que promueva la osteogénesis se considera que es eficaz.

25 En vista de lo anterior, se demanda el desarrollo de un promotor de osteogénesis para administración oral de alta eficacia clínica.

30 Recientemente, se ha informado que derivados de benzotiepina que tienen una actividad inductora de fosfatasa alcalina (referencias de patente 1 y 2), derivados de ácido N-quinolilantranílico (referencia de patente 3), derivados de triazolopiridazina (referencia de patente 4) y derivados de tienopiridina (referencia de patente 5) son útiles para la promoción de la osteogénesis y para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo. Sin embargo, su utilidad clínica sigue siendo desconocida.

Lista de citas

Referencias de patente

Referencia de patente 1: patente de Estados Unidos N.º 6346521

Referencia de patente 2: patente de Estados Unidos N.º 6632807

35 Referencia de patente 3: patente japonesa abierta a consulta N.º 9-188665

Referencia de patente 4: patente de Estados Unidos N.º 7173033

Referencia de patente 5: patente japonesa abierta a consulta N.º 2007-131617

Literatura no de patente

Referencia no de patente 1: New Eng. J. Med. 314, 1976 (1986)

40 En el documento EP 634169 también se divulgan derivados de quinolina o quinazolina útiles en el tratamiento de la osteoporosis.

### Sumario de la Invención

Problema técnico

45 Con el fin de reducir el dolor y el riesgo de fracturas óseas en las enfermedades asociadas con el metabolismo óseo como la osteoporosis, es necesario incrementar la masa ósea y la resistencia ósea. Como medio para incrementar la masa ósea y la resistencia ósea, se considera que es importante promover la osteogénesis por los osteoblastos ya que se considera que esto es definitivamente eficaz. En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de bajo peso molecular novedoso, oralmente administrable y altamente seguro que presente una acción promotora de la osteogénesis.

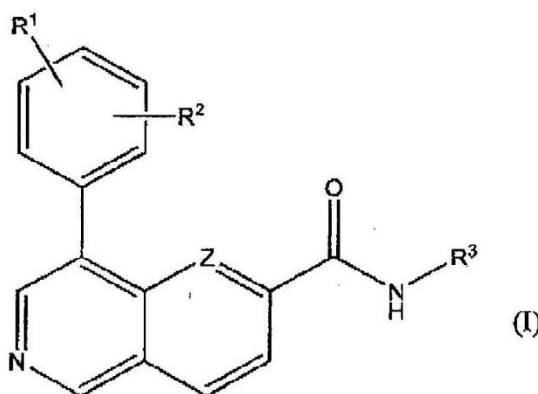
Solución al problema

Los inventores presentes llevaron a cabo un estudio exhaustivo con el fin de desarrollar un medicamento terapéutico con una acción promotora de la osteogénesis. Como resultado, han encontrado un excelente compuesto de la presente invención que presenta una potente acción promotora de la osteogénesis y potencialmente es capaz de servir como medicamento terapéutico para la prevención o tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo óseo, completando de este modo la presente invención.

La presente solicitud divulga:

(1) Un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

[Fórmula química 1]



10

en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera:

R<sup>1</sup> representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes  $\alpha$ ,

15

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes  $\alpha$ , (o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ),

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, y

Z representa -CH= o -N=,

En el que

20

el grupo de sustituyentes  $\alpha$  incluye:

un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo halógeno alcoxi C1-C6, un grupo alquilcarbonilo C1-C6, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo alcocarbonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,

25

un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

30

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo halógeno alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ , y

un grupo alcoxi C1-C6 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ , y

5 el grupo de sustituyentes  $\beta$  incluye:

un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-tetrahidropiranioloxi, un grupo 3-tetrahidropiranioloxi, un grupo alquilcarbonilo C1-C6, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilcarboniloxi, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo 4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi C1-C6, un grupo éster dialquifosfonato C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino C1-C6, un grupo alquilsulfonilamino C1-C6,

un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

15 un grupo 4-tetrahidropiranioloxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

un grupo cicloalquiloxi C3-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

20 un grupo 4-piperidiniloxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

25 un grupo 3-tetrahidrofuraniloxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ , y

un grupo piridilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,

en los que

el grupo de sustituyentes  $\gamma$  incluye:

30 un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino C1-C6, y un grupo alquilsulfonilamino C1-C6.

Además, los aspectos preferentes divulgados en la presente solicitud son los siguientes.

35 (2) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en el que  $R^1$  es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo halógeno alcoxi C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi C1-C6,

un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

40 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ , y

un grupo alcoxi C1-C6 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ .

(3) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en el que  $R^1$  es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

5 un grupo cloro, un grupo flúor, un grupo hidroxilo, 4-morfolin-1-ilo, 4-acetilpiperidin-1-ilo, propan-2-ilo, 2-hidroxietoxi, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, difluorometoxi, 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etoxi y 2-(2-hidroxietoxi)etoxi.

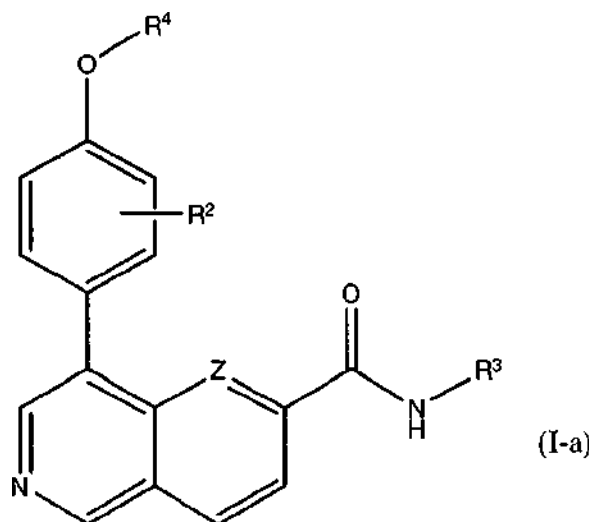
(4) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3), en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.

10 (5) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en el que  $R^1$  y  $R^2$  juntos forman un grupo pirrolilo.

(6) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (5), en el que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

15 (7) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en el que la fórmula general (I) es la fórmula general (I-a).

[Fórmula química 2]



en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera:

$R^2$  representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes  $\alpha$ ,

20  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,

Z representa -CH= o -N=, y

$R^4$  representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes  $\delta$ ,

En el que

el grupo de sustituyentes  $\alpha$  incluye:

25 un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo halógeno alcoxi C1-C6, un grupo alquilcarbonilo C1-C6, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo alcóxicarbonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,

30 un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

- un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo vinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- 5 un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo halógeno alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ , y
- un grupo alcoxi C1-C6 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyente  $\beta$ ,
- 10 en los que
- el grupo de sustituyentes  $\beta$  incluye:
- un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-tetrahidropiraniilo, un grupo 3-tetrahidropiraniilo, un grupo alquilcarbonilo C1-C6, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo 4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo éster dialquifosfonato C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino C1-C6, un grupo alquilsulfonilamino C1-C6,
- 15 un grupo alquilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- 20 un grupo 4-tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo cicloalquilo de C3-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- 25 un grupo 4-piperidinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- 30 un grupo 3-tetrahidrofuranilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- en los que
- 35 el grupo de sustituyentes  $\gamma$  incluye:
- un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo alcoxycarbonilo C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino C1-C6 y un grupo alquilsulfonilamino C1-C6, y
- 40 el grupo de sustituyentes  $\delta$  incluye:
- un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo fenilo,
- un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido grupo con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,

un grupo halógeno alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ , y

un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ .

5 (8) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (7), en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.

(9) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (7) o (8), en el que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

10 (10) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de (7) a (9), en el que  $R^4$  es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6,

un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ , y

un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ .

15 (11) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de (7) a (9), en el que  $R^4$  es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo y un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

20 (12) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (1), en el que el compuesto que tiene la fórmula general (I) es un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:

8-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

9-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

25 4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-cloro-2-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(difluorometoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

30 4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

N-metil-8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-metil-4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

N-etil-8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

35 4-[4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

8-(4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxamida,

40 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida, y.

Algunos de los compuestos citados en (12) no forman parte de la presente invención.

(13) Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con (12), en el que la sal farmacológicamente aceptable es un clorhidrato.

5 (14) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (13), como ingrediente activo.

(15) Una composición farmacéutica de acuerdo con (14), en la que la composición farmacéutica se usa para promover la osteogénesis.

(16) Una composición farmacéutica de acuerdo con (14), en la que la composición farmacéutica se usa para mejorar el metabolismo óseo.

10 (17) Una composición farmacéutica de acuerdo con (14), en la que la composición farmacéutica se usa para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

(18) Una composición farmacéutica de acuerdo con (17), en la que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.

La presente solicitud también divulga:

15 (19) Un procedimiento para mejorar el metabolismo óseo, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con (14) a un mamífero.

(20) Un procedimiento para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el metabolismo óseo, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con (14) a un mamífero.

20 (21) Un procedimiento para prevenir o tratar la osteoporosis, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con (14) a un mamífero.

Efectos ventajosos de la invención

El compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y presenta una disposición favorable. Además, tiene una acción promotora de la osteogénesis, y, por tanto, es útil para la prevención o tratamiento de enfermedades óseas metabólicas asociadas con la disminución de la capacidad osteogénica en relación con la capacidad de resorción ósea. Ejemplos de tales enfermedades óseas metabólicas incluyen la osteoporosis, la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), osteomalacia, y, además, la enfermedad de Paget, que afecta a los parámetros sistémicos del metabolismo óseo. En particular, el compuesto de la presente invención es útil para la osteoporosis senil asociada con deterioro de la capacidad osteogénica. Además, se prevé la aplicación del promotor de la osteogénesis de la presente invención en el campo de la ortopedia para la promoción de la curación de fracturas óseas, un defecto óseo, y enfermedades óseas como la artrosis, así como en el campo de la odontología para el tratamiento de la enfermedad periodontal, estabilización de raíces dentales artificiales, etc.

### **Descripción de las realizaciones**

La presente invención se describirá en detalle a continuación.

35 En la presente memoria descriptiva, los términos tales como sustituyentes usados para denotar un compuesto tienen los siguientes significados:

Un grupo halógeno:

Un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo

Un grupo alquilo C1-C6:

40 Un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un número de carbonos de 1 a 6. Es preferentemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, o un grupo t-butilo.

Un grupo alquilcarbonilo C1-C6:

Un grupo en el que un grupo carbonilo está unido al grupo alquilo C1-C6 mencionado arriba. Es preferentemente un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo o un grupo butilcarbonilo.

45 Un grupo alquilsulfonilo C1-C6:



Un grupo en el que un grupo sulfonilo está unido al grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo o un grupo butilsulfonilo, de los cuales se prefiere más un grupo metilsulfonilo o un grupo etilsulfonilo.

5 Un grupo alcoxi C1-C6:

Un grupo en el que un átomo de oxígeno está unido al grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi o un grupo t-butoxi.

Un grupo alcoxycarbonilo C1-C6:

10 Un grupo en el que un grupo carbonilo está unido al grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, o un grupo t-butoxycarbonilo.

Un grupo alquilamino C1-C6:

15 Un grupo en el que uno de los grupos alquilo C1-C6 mencionados anteriormente está unido a un grupo amino. Es preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo isopropilamino o un grupo butilamino.

Un grupo alcoxycarbonilamino C1-C6:

Un grupo en el que un grupo carbonilamino está unido al grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metoxycarbonilamino o un grupo etoxycarbonilamino.

Un grupo alquilsulfonilamino C1-C6:

20 Un grupo en el que un grupo sulfonilamino está unido al grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metilsulfonilamino o un grupo etilsulfonilamino.

Un grupo halógeno alquilo C1-C6:

25 El grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente que está sustituido con un grupo halógeno. Ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo fluorobutilo, un grupo difluorobutilo, un grupo trifluorobutilo, un grupo fluoropentilo, un grupo difluoropentilo, un grupo trifluoropentilo, un grupo fluorohexilo, un grupo difluorohexilo, un grupo trifluorohexilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo hexafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo clororaetilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo cloroetilo, un grupo dicloroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo cloropropilo, un grupo dicloropropilo o un grupo tricloropropilo.

Un grupo halógeno alcoxi C1-C6:

35 El grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente que está sustituido con un átomo de halógeno. Ejemplos del mismo incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo fluoroetoxi, un grupo difluoroetoxi, un grupo trifluoroetoxi, un grupo fluoropropoxi, un grupo difluoropropoxi, un grupo trifluoropropoxi, un grupo fluorobutoxi, un grupo difluorobutoxi, un grupo trifluorobutoxi, un grupo fluoropentiloxi, un grupo difluoropentiloxi, un grupo trifluoropentiloxi, un grupo fluorohexiloxi, un grupo difluorohexiloxi, un grupo trifluorohexiloxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo hexafluoropropoxi, un grupo nonafluorobutoxi, un grupo clorometoxi, un grupo diclorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo cloroetoxi, un grupo dicloroetoxi, un grupo tricloroetoxi, un grupo cloropropoxi, un grupo dicloropropoxi o un grupo tricloropropoxi.

40 Un grupo cicloalquilo C3-C6:

Un grupo alquilo cíclico que tiene un número de carbonos de 3 a 6. Se prefiere un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

Un grupo cicloalcoxi de C3-C6:

45 Un grupo en el que un átomo de oxígeno está unido al grupo cicloalquilo C3-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo ciclopropiloxi, un grupo ciclobutiloxi, un grupo ciclopentiloxi o un grupo ciclohexiloxi.

Un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6:

Un grupo en el que el grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente está unido al grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo etoximetilo, un grupo etoxietilo, un grupo propoxietilo, un grupo etoxipropilo o un grupo propoxipropilo.

Un grupo alcoxi C1-C6 alcoxi C1-C6:

Un grupo en el que el grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente está unido al grupo alcoxi C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo metoximetoxi, un grupo metoxietoxi, un grupo etoximetoxi, un grupo etoxietoxi, un grupo etoxipropoxi o un grupo propoxipropoxi.

5 Un grupo dialquilamino C1-C6:

Un grupo en el que dos de los grupos alquilo C1-C6 mencionados anteriormente se unen a un grupo amino. Es preferentemente un grupo dimetilamino.

Un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6:

10 Un grupo en el que dos de los grupos alquilo C1-C6 mencionados anteriormente se unen a un grupo aminocarbonilo. Es preferentemente un grupo dimetilaminocarbonilo.

Un grupo dialquilaminocarboniloxi C1-C6:

Un grupo en el que un átomo de oxígeno está unido al grupo alquilaminocarbonilo C1-C6 mencionado anteriormente. Es preferentemente un grupo dimetilaminocarboniloxi.

Un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6:

15 Un grupo en el que dos de los grupos alquilo C1-C6 se unen a un grupo aminosulfonilo. Es preferentemente un grupo dimetilaminosulfonilo.

Un grupo éster dialquifosfonato C1-C6:

Un grupo en el que un ácido fosfónico está unido al grupo alquilo C1-C6 mencionado anteriormente. Se prefiere fosfonato de dietilo.

20 Un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros:

Un grupo azetidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo azepano, un grupo 1,4-diazepano, un grupo pirrolidino, un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tetrahidropiridilo, un grupo tetrahidropirano, un grupo tetrahidrofuranilo, un grupo tetrahydroisoquinolinilo o un grupo decahydroisoquinolinilo.

25 Los sustituyentes preferentes en el compuesto que tiene la fórmula general (I) son los siguientes:

R<sup>1</sup>: un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo halógeno alcoxi C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi C1-C6, un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β,

un grupo piperazino opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β,

30 un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β,

un grupo vinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β,

un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β,

un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β, o

35 un grupo alcoxi C1-C6 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β,

R<sup>2</sup>: un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno,

R<sup>3</sup>: un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, y

Z: -CH= o -N=.

Los sustituyentes más preferentes son los siguientes:

40 R<sup>1</sup>: un grupo cloro, un grupo flúor, un grupo hidroxilo, 4-morfolin-1-ilo, 4-acetilpiperidin-1-ilo, propan-2-ilo, 2-hidroxietoxi, 4-cloro-2-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, difluorometoxi, 2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilo)etoxi o 2-(2-hidroxietoxi)etoxi,

R<sup>2</sup>: un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor,

R<sup>3</sup>: un átomo de hidrógeno, y

Z: -CH= o -N=.

Además, un compuesto que tiene la fórmula general (I) es preferentemente un compuesto que tiene la fórmula general (Ia), y ejemplos preferentes de los sustituyentes en el compuesto que tiene la fórmula general (Ia) son los siguientes:

5

R<sup>2</sup>: un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R<sup>3</sup>: un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,

Z: -CH= o -N=, y

R<sup>4</sup>: un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6,

10

un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β, o

un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes β.

Ejemplos aún más preferentes de los sustituyentes son como sigue:

R<sup>2</sup>: un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor,

15

R<sup>3</sup>: un átomo de hidrógeno,

Z: -CH= O -N=, y

R<sup>4</sup>: un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo o un grupo 2-(2-hidroxietoxi)etilo.

20

Además, los compuestos preferentes que tienen la fórmula general (I) son los que se describen en los ejemplos, y los siguientes compuestos son particularmente preferentes.

8-[4-(morfolin-4-il)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

25

4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-cloro-2-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-(2,4-difluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(difluorometoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

30

4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,

N-metil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-metil-4-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,

N-etil-8-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

35

4-{4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

4-(4-fluorofenil)isoquinolin-6-carboxamida,

8-(4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxamida,

8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-(1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida, y

4-(1-metil-1H-indol-5-il)isoquinolin-6-carboxamida.

5 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes.

El término "tratamiento" se refiere a la curación de enfermedades o síntomas.

10 La expresión "sal farmacológicamente aceptable del mismo" se refiere a una sal que puede ser usada como un medicamento. Un compuesto de la presente invención que tiene un grupo ácido o un grupo básico se puede obtener como una sal de base o una sal de ácido por reacción con una base o un ácido, respectivamente; por lo tanto, esta sal se conoce como una sal "farmacológicamente aceptable del mismo".

15 Los ejemplos preferentes de una "sal de base" farmacológicamente aceptable de un compuesto de la presente invención incluyen una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio, una sal de potasio, y una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de magnesio y una sal de calcio; una sal de base orgánica tal como una sal de N-metilmorfolina, una sal de trietilamina, una sal de tributilamina, una sal de diisopropiletilamina, una sal de dicitlohexilamina, una sal de N-metilpiperidina, una sal de piridina, una sal de 4 pirrolidinopiridina y una sal de picolina; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las cuales se prefiere una sal de metal alcalino.

20 Los ejemplos preferentes de una "sal de ácido" farmacológicamente aceptable de un compuesto de la presente invención incluyen un halohidrato tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; una sal de ácido inorgánico tal como nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; una sal de ácido orgánico tal como alcansulfonato inferior como metansulfonato, trifluorometansulfonato y etansulfonato, arilsulfonato tal como bencensulfonato y p-toluensulfonato, una sal de ácido orgánico tal como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y un sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico y una sal de ácido aspártico, de las cuales se prefiere un halohidrato, en particular un clorhidrato.

25 Un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede absorber agua, contener agua higroscópica, o formar un hidrato, cuando se le deje en la atmósfera o sea sometido a recristalización. La presente invención también incluye compuestos en formas tan diversas como los hidratos, solvatos y polimorfos cristalinos.

30 Un compuesto de la presente invención, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo puede estar presente como diversos isómeros tales como isómeros geométricos, incluyendo una forma cis, una forma trans, etc., tautómeros, o enantiómeros tales como una forma D y una forma L, dependiendo del tipo o combinación de sustituyentes. A menos que se limite de forma específica de otro modo, un compuesto de la presente invención incluye todos estos isómeros y estereoisómeros, y una mezcla que contenga estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción. Una mezcla de estos isómeros se puede separar por medios de separación públicamente conocidos.

35 Un compuesto de la presente invención también comprende un compuesto marcado, es decir, un compuesto de la presente invención en el que uno o más átomos se sustituyen con isótopos (por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$  y  $^{35}\text{S}$ ).

40 Además, la presente invención también abarca los denominados profármacos de un compuesto de la presente invención. Un profármaco es un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares, del compuesto de la invención por hidrólisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos de un grupo que forma este profármaco incluyen los descritos en Prog. Med., Vol. 5, páginas 2157 a 2161, 1985, y "Iyakuhin no kaihatu" (traducción literal: desarrollo de productos farmacéuticos) (Hirokawa Shoten Ltd.), vol. 7, Bunshi Sekkei (traducción literal: diseño molecular) páginas 163 a 198. Más específicamente, los ejemplos de un profármaco de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo amino incluyen un compuesto en el que el grupo amino se acila, alquila o fosforila (por ejemplo, el compuesto en el que el grupo amino se convierte en eicosanoilo, alanilo, pentilaminocarbonilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxi, tetrahidrofuranilo, pirrolidilmetilo, pivaloiloximetilo y terc-butilo). También, más concretamente, ejemplos de un profármaco de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo hidroxilo incluyen un compuesto en el que el grupo hidroxilo, se acila, alquila, fosforila o bora (por ejemplo, el compuesto en el que el grupo hidroxilo se convierte en acetilo, palmitoilo, propanoilo, pivaloilo, succinilo, fumarilo, alanilo y dimetilaminometilcarbonilo). También, más concretamente, ejemplos de un profármaco de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo carboxilo incluyen un compuesto en el que el grupo carboxilo es esterificado o amidado (por ejemplo, el compuesto en el que el grupo carboxilo es etil-esterificado, fenil-esterificado, carboximetil-esterificado, dimetilaminometil-esterificado, pivaloiloximetil-esterificado, etoxicarboniloxietil-esterificado, amidado o metilamidado).

(Procedimiento de producción)

Un compuesto de la presente invención puede ser producido por la aplicación de diversos procedimientos de producción de conocimiento público, aprovechando las características basadas en la estructura básica del compuesto o el tipo de sustituyente. Ejemplos de procedimientos públicamente conocidos son los procedimientos descritos en "ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS", segunda edición, Academic Press, Inc., 1989, y "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, y similares.

Después de la producción de un compuesto de la presente invención, en función del tipo de grupo funcional, puede ser eficaz, desde el punto de vista de la técnica de producción, proteger el grupo funcional de una materia prima o compuesto intermedio con un grupo protector adecuado o sustituir previamente el grupo funcional por un grupo fácilmente convertible.

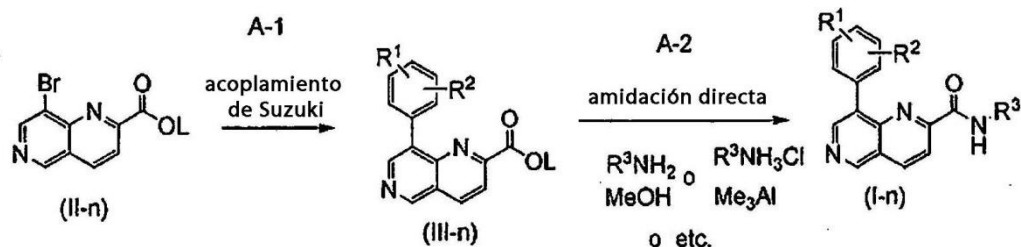
Ejemplos del grupo funcional incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, y ejemplos del grupo protector del mismo incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)", escrito por TW Greene y P.G. Wuts. Estos grupos protectores se pueden seleccionar de forma adecuada, de acuerdo con sus condiciones de reacción. De acuerdo con estos procedimientos, se puede obtener un compuesto deseado mediante la introducción del sustituyente y llevando a cabo la reacción, y luego retirando el grupo protector o convirtiendo el sustituyente en un grupo que se desee, según sea necesario.

Además, se puede producir un profármaco de un compuesto de la presente invención, al igual que los grupos protectores antes mencionados, mediante la introducción de un grupo específico en una materia prima o compuesto intermedio, o llevando a cabo las reacciones usando el compuesto producido de la presente invención. La reacción puede llevarse a cabo mediante la aplicación de un procedimiento de conocimiento público para los expertos en la materia, tales como los procedimientos normalmente realizados, por ejemplo, esterificación, amidación, deshidratación e hidrogenación.

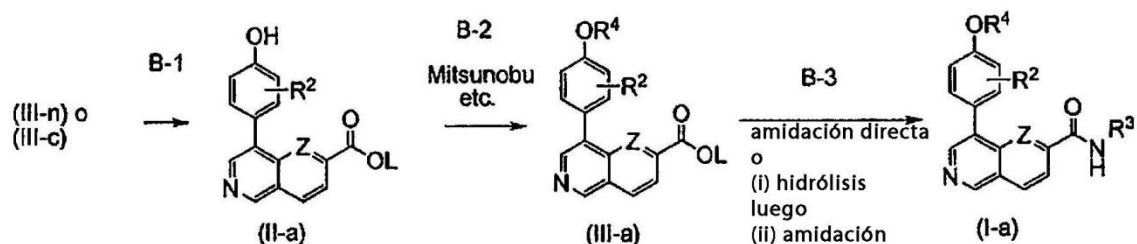
A continuación se describirá el procedimiento de producción del compuesto de la presente invención. Sin embargo, el procedimiento de producción no está limitado, en modo alguno, a los siguientes procedimientos descritos.

### [Fórmula Química 3]

Procedimiento A

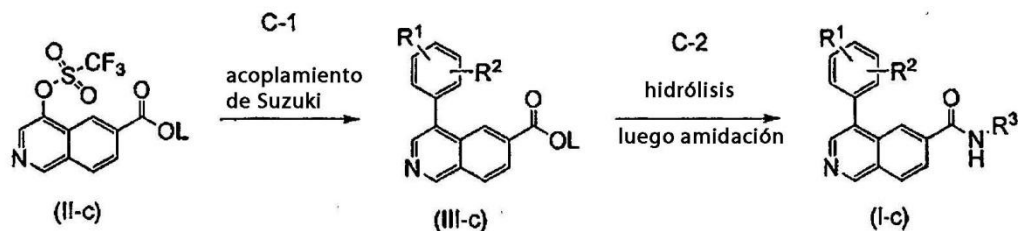


Procedimiento B



30

## Procedimiento C



En el esquema anterior,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y Z tienen el mismo significado que antes, y L representa un grupo protector de un grupo carboxilo.

- 5 El procedimiento de producción (A) mencionado anteriormente está compuesto principalmente por la etapa (A-1): una reacción de acoplamiento usando un catalizador de paladio y la etapa (A-2): una etapa de reacción de amidación.

- 10 El procedimiento de producción (B) mencionado anteriormente está compuesto principalmente por la etapa (B-1): una reacción de fenolación, la etapa (B-2): una reacción de fenil eterificación, y la etapa (B-3): una reacción de amidación.

El procedimiento de producción (C) mencionado anteriormente está compuesto principalmente por la etapa (C-1): una reacción de acoplamiento con un catalizador de paladio y la etapa (C-2): una etapa de reacción de amidación.

## La etapa (A-1)

- 15 Esta etapa es la que se denomina acoplamiento de Suzuki, una reacción de acoplamiento con un catalizador de paladio, por la cual se produce un compuesto (III-n) a partir de un compuesto (II-n). Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, una base y un disolvente por calentamiento. Esta reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos, por ejemplo, en Tetrahedron Letters, 32, 20, 1991, 2273-2276, Tetrahedron, 49, 43, 1993, 9713-9720, Synthesis, 18, 2007, 2853-2861, Angewandte Chemie, International Edition, 46, 17, 2007, 3135-3138, Journal of the American Chemical Society, 116, 15, 1994, 6985-6986, Heterocycles, 26, 10, 1987, 2711-2716, Synthetic Communications, 30, 19, 2000, 3501-3510, Tetrahedron Letters, 42, 37, 2001, 6523-6526, Tetrahedron Letters, 42, 33, 2001, 5659-5662, Journal of Organic Chemistry, 68, 24, 2003, 9412-9415, Journal of Organic Chemistry, 68, 20, 2003, 7733-7741, Journal of Organic Chemistry, 70, 6, 2005, 2191-2194, Synlett, 13, 2005, 2057-2061, European Journal of Organic Chemistry, 8, 2006, 1917-1925, Organic Letters, 8, 16, 2006, 3605-3608, Journal of Organic Chemistry, 71, 10, 2006, 3816-3821, Chemistry A European Journal, 12, 19, 2006, 5142-5148, Organic Letters, 5, 6, 2003, 815-818, and Journal of Organic Chemistry, 73, 4, 2008, 1429-1434.

## La etapa (A-2)

- 30 Esta es una etapa para convertir el compuesto (III-n) en un compuesto (I-n) por una reacción de amidación. Esta reacción de amidación se puede llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en, por ejemplo, Chem. Rev., 1948, 45, 203, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1888, Org. Biol. Chem., 1962, 84, 4457, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 875, y J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 7090.

## La etapa (B-1)

- 35 Esta es una etapa para convertir el compuesto (III-n) o (III-c) producido por la etapa (A-1) o (C-1) en un compuesto (II-a). Aunque un grupo hidroxilo fenólico se protege con un grupo protector en el compuesto (III-n) o (III-c), esta etapa retira el grupo protector. La desprotección del grupo hidroxilo fenólico se puede llevar a cabo de acuerdo con, por ejemplo, los procedimientos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición, 1999)", escrito por TW Greene y P.G. Wuts.

## La etapa (B-2)

- 40 Esta etapa es la que se denomina reacción de Mitsunobu, una reacción de condensación por la cual el compuesto (II-a) se convierte en un compuesto (III-a) para formar un éter fenílico.

## La etapa (B-3)

- 45 Esta es una etapa para convertir el compuesto (III-a) en un compuesto (I-a) por una reacción de amidación. Hay dos procedimientos para esta etapa de reacción de amidación; un procedimiento de conversión directa de un grupo éster en un grupo amida al igual que en la etapa (A-2), o un procedimiento en el que un grupo éster se hidroliza y luego se amida por una reacción de condensación con amina.

## La etapa (C-1)

Esta etapa es la que se denomina acoplamiento de Suzuki, una reacción de acoplamiento con un catalizador de paladio, por la cual se produce un compuesto (III-c) a partir de un compuesto (II-c). Esta etapa se puede llevar a cabo de manera similar a la etapa (A-1).

## 5 La etapa (C-2)

Esta es una etapa para convertir el compuesto (III-c) en un compuesto (I-c) por una reacción de amidación. Esta reacción de amidación se puede realizar de manera similar a la etapa (B-3).

Se puede aislar y purificar un compuesto de la presente invención producido por el procedimiento antes mencionado mediante un procedimiento de conocimiento público, por ejemplo, extracción, precipitación, destilación, cromatografía, cristalización fraccionada y recristalización.

Además, en caso de que el compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención o un intermedio de producción del mismo contenga carbono asimétrico, existen enantiómeros. Cada uno de estos enantiómeros se puede aislar y purificar por procedimientos convencionales, tales como cristalización fraccionada (fraccionamiento de la sal) en la que un enantiómero se recristaliza con una sal apropiada, y cromatografía de columna. Ejemplos de la literatura de referencia para un procedimiento de separación de un enantiómero a partir de racematos incluyen J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley and Sons, Inc."

El compuesto de la presente invención tiene una baja toxicidad y presenta una disposición favorable, y además, cuenta con una excelente acción promotora de la osteogénesis. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede usar para la prevención o tratamiento (en especial, el tratamiento) de enfermedades asociadas con el metabolismo de los huesos, tales como la osteoporosis, enfermedad ósea de Paget y osteoartritis, y por lo tanto es útil.

Cuando se administra el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (en particular, un ser humano), se puede administrar por vía sistémica o local por la vía oral o parenteral.

La forma de dosificación de una composición farmacéutica de la presente invención se selecciona en función del procedimiento de administración, y se puede producir por los procedimientos de preparación que se emplean normalmente para los diversos tipos de formulaciones.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica oral incluyen un comprimido, una pastilla, un polvo, un granulo, una cápsula, un medicamento líquido, una suspensión, una emulsión, un jarabe y un elixir. Los medicamentos en estas formas de dosificación se pueden preparar por procedimientos convencionales, usando cualquier agente seleccionado adecuadamente de acuerdo a las necesidades, de entre los que normalmente se emplean como aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente de hinchamiento, un auxiliar de hinchamiento, un agente de recubrimiento, un plastificante, un estabilizador, un antiséptico, un antioxidante, un colorante, un auxiliar de solubilización, un agente de suspensión, un emulsionante, un edulcorante, un conservante, un regulador de pH, un diluyente y un humectante.

Ejemplos de formas de dosificación para una composición farmacéutica parenteral incluyen una inyección, una pomada, un gel, una crema, una cataplasma, un aerosol, un inhalante, un pulverizador, gotas para los ojos, gotas nasales y un supositorio. Los medicamentos en estas formas de dosificación se pueden preparar por procedimientos convencionales, usando cualquier agente seleccionado de forma adecuada según las necesidades, de entre los que normalmente se emplean como aditivos tales como un estabilizador, un antiséptico, un auxiliar de solubilización, un humectante, un conservante, un antioxidante, un perfume, un agente gelificante, un neutralizador, un auxiliar de solubilización, un regulador de pH, un agente isotónico, un tensioactivo, un colorante, un tampón, un potenciador de la viscosidad, un humectante, una carga, un promotor de la absorción, un agente de suspensión y un aglutinante.

La dosis de un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía en función de los síntomas, la edad, peso corporal, y el tipo, dosis, etc. del fármaco que se administre en combinación. Sin embargo, normalmente, un compuesto que tiene la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se administra preferentemente en un intervalo de 0,001 mg a 1000 mg, en función de la cantidad del compuesto que tiene la fórmula general (I), por adulto (con un peso supuesto de aproximadamente 60 kg) por dosis, sistémica o local, una a varias veces al mes, una a varias veces a la semana, o una a varias veces al día, por vía oral o parenteral, o por vía intravenosa de forma continua durante una a 24 horas al día.

Se pueden usar otros ingredientes activos en combinación con una composición farmacéutica de la presente invención según sea necesario, siempre y cuando ese ingrediente activo no perjudique la eficacia de la presente invención.

La presente invención también comprende un procedimiento para la prevención/tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, que comprende administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 5 La presente invención también abarca el uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la producción de la composición farmacéutica antes mencionada.

(Ejemplo de formulación 1) Polvo

Se mezclan cinco gramos de un compuesto de la presente invención, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz en una mezcladora para obtener un polvo.

(Ejemplo de formulación 2) Gránulos

- 10 Se mezclan cinco gramos de un compuesto de la presente invención, 865 g de lactosa y 100 g de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, seguidos por la adición de 300 g de una solución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa. La mezcla resultante se amasa y granula usando equipo de granulación por extrusión, y luego se seca para dar gránulos.

(Ejemplo de formulación 3) Comprimido

- 15 Se mezclan cinco gramos de un compuesto de la presente invención, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio en una mezcladora, seguido por compresión usando una máquina de preparación de comprimidos para dar un comprimido.

(Ejemplo de prueba)

(Ejemplo de prueba 1) Prueba de diferenciación de osteoblastos

- 20 Se usaron células ST2, células estromales derivadas de médula ósea murina (obtenidas de RIKEN).

En esta prueba, se usaron medio  $\alpha$ -MEM (que se obtiene de GIBCO BRL N.º Cat. 10370-021) que contenía 10% (v/v) de suero de ternera inactivado (obtenido de Hyclone Laboratories, Inc.) y líquido de penicilina-estreptomicina al 1% (v/v) (obtenido de GIBCO BRL N.º Cat. 15140-122) (en lo sucesivo, abreviado como 10%-FBSB- $\alpha$ MEM). En esta prueba, todos los cultivos se realizaron en una incubadora de CO<sub>2</sub> (37 °C, humedad del 95%, 5% de CO<sub>2</sub>).

- 25 Las células mencionadas anteriormente se separaron con 2 ml de una solución de tripsina al 0,25% (obtenida de GIBCO BRL N.º Cat. 15050-065) y se dispersaron en 10 ml de 10%-FBSB- $\alpha$ MEM. Posteriormente, las células se recogieron por centrifugación (25 °C, 800 rpm, cinco minutos). Luego se preparó una suspensión celular que contenía 40000 de las células/ml de 10%-FBSB- $\alpha$ MEM. La suspensión de células se dispensó luego en placas de 96 pocillos (producto de Falcon), 100  $\mu$ l por pocillo, a una densidad de 4000 células/pocillo, seguidas por el cultivo durante 24 horas. Se añadió a los pocillos, a excepción del pocillo descrito abajo que contenía un grupo de control, el compuesto a concentraciones finales de 0,01, 0,03, 0,1 y 0,3  $\mu$ g/ml. Al pocillo de un grupo de control se le añadió DMSO a una concentración final de 0,1% (v/v). Después de cuatro días de cultivo, se midió en cada grupo la actividad de la fosfatasa alcalina (ALP).
- 30

- 35 La medición de la actividad de la ALP se realizó de la siguiente manera. Es decir, el medio en cada pocillo de las placas de cultivo fue retirado por completo. Cada pocillo se lavó al añadir 100  $\mu$ l de regulador de pH de fosfato de Dulbecco (obtenido de GIBCO BRL N.º Cat. 14190-144) y luego retirándolo. Se preparó una solución de lisado de células que contenía 10 mM de MgCl<sub>2</sub> y 2% (v/v) de Tritón X-100 (Sigma) y se dispensó a 50  $\mu$ l/pocillo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se preparó una solución de sustrato de fosfatasa alcalina que contenía 50 mM de dietanolamina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º Cat. 099-03112) y 20 mM de fosfato de p-nitrofenilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º Cat. 147-02343) y se dispensó a 50  $\mu$ l/pocillo, y las placas se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se midió la absorbancia en un lector de microplacas (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Estableciendo el valor de medida del grupo de control de cada placa en 100%, se calculó el incremento (%) en la actividad de la fosfatasa alcalina en el grupo de adición del compuesto de prueba, la cual se evaluó como el grado de diferenciación de osteoblastos.

- 45 En esta prueba, los compuestos de los ejemplos 1 a 105, 107 a 109, y 111 a 118 mostraron un aumento igual o superior a 200% en la actividad de la fosfatasa alcalina a 0,03  $\mu$ g/ml.

(Ejemplo de prueba 2) Prueba de inhibición de la formación de osteoclastos

- 50 Se adquirieron ratones ICR de 18 días de edad de Japan SLC, Inc. y se usaron en el siguiente experimento. Los ratones fueron sacrificados por dislocación cervical, y el fémur derecho e izquierdo y la tibia fueron extirpados. Después de la remoción de los tejidos circundantes, el fémur y la tibia extirpados de esta manera se picaron con tijeras. Al fémur y la tibia picados de esta forma, se le añadieron 10 ml de 15%-FBSB- $\alpha$ MEM, seguido por agitación durante un minuto. A continuación, se recogió el sobrenadante, que se filtró a través de un colador de células



(Becton, Dickinson and Company). Luego se preparó una suspensión de 500000 células/ml de 15%-FBS- $\alpha$ MEM. La suspensión de células se colocó después en microplacas de 96 pocillos, 100  $\mu$ l por pocillo, a una densidad de 50000 células/pocillo, seguidas por el cultivo durante 24 horas. Se colocó vitamina D3 activada (Sigma, N.º Cat. D1530) en cada pocillo a una concentración final de 20 nM. A los pocillos se les añadió, a excepción del pocillo descrito abajo

5 que contenía un grupo de control, el compuesto a una concentración final de 0,01, 0,03, 0,1 y 0,3  $\mu$ g/ml. Al pocillo de un grupo de control, se le añadió DMSO a una concentración final de 0,1% (v/v). Tras cinco días de cultivo, se midió en cada grupo la actividad de la fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP).

La medición de la actividad TRAP se realizó de la siguiente manera. Es decir, el medio en cada pocillo de las placas de cultivo se eliminó por completo. Cada pocillo se lavó después al añadir 100  $\mu$ l de regulador de pH fosfato de Dulbecco (obtenido de GIBCO BRL N.º Cat. 14190-144) y luego retirándolo. Una mezcla de acetona:etanol (1:1) se añadió a los pocillos y se dejó durante un minuto para su fijación. La mezcla de fijación se retiró después y la tinción se realizó con un kit de fosfatasa ácida de leucocitos (Sigma, N.º Cat. 387-A) a 37 °C durante 30 minutos.

Después de retirar el líquido de tinción, se añadieron 100  $\mu$ l de dodecil sulfato de sodio al 10% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., N.º Cat. 191-07145), seguidos por agitación durante cinco minutos. Posteriormente, la absorbancia se midió con un lector de microplacas (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Estableciendo el valor de medición del grupo de control de cada placa en 100%, se calculó la disminución (%) en la actividad TRAP en el grupo de adición del compuesto de prueba, la cual se evaluó como la actividad inhibitoria de la formación de los osteoclastos.

(Ejemplo de ensayo 3) Efecto sobre la densidad ósea

Se adquirieron ratas F344 hembra de 8 a 12 semanas de edad de Charles River Laboratories y se usaron en el siguiente experimento. Las ratas fueron anestesiadas con una administración intraperitoneal de 40 mg/kg de Somnopentyl (Kyoritsu Seiyaku Corporation), y luego se realizó la ooforectomía o cirugía simulada. Desde el día después de la cirugía, una suspensión del compuesto de prueba en una solución de metilcelulosa al 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. N.º Cat. 133-14255) se administró por vía oral una vez al día, seis días a la semana. Seis semanas después de la administración, las ratas fueron sacrificadas al eliminar sangre entera de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentyl, y el fémur izquierdo y derecho fueron extirpados.

Después de la remoción de los tejidos blandos, la densidad ósea del fémur extirpado de esa manera fue medida por un aparato de DXA, DCS-600R (Aloka Co., Ltd.). La densidad ósea se evaluó en el fémur completo, así como en tres partes iguales del fémur completo, es decir, el extremo proximal, el eje y el extremo distal.

En esta prueba, los compuestos de los ejemplos 9, 33, 36 y 118 aumentaron significativamente la densidad ósea a 3 mg/kg o menos.

(Ejemplo de prueba 4) Efecto en la curación de fracturas

Se adquirieron ratas F344 hembra de 12 semanas de edad de Charles River Laboratories y se usaron en el siguiente experimento. Bajo anestesia con Somnopentyl, la cirugía ósea se realizó de acuerdo con el procedimiento de Li et al. (J. Bone Miner. Res. 1999, 14: 969 a 979). Desde el día después de la cirugía, se administró por vía oral una vez al día, seis días a la semana, una suspensión del compuesto de prueba en una solución de metilcelulosa al 0,5% (Wako Pure Chemical Industries, Ltd. N.º Cat. 133-14255). Seis semanas después de la administración, las ratas fueron sacrificadas por la remoción de sangre entera de la aorta abdominal inferior bajo anestesia con Somnopentyl, y el fémur fue extirpado.

Después de la remoción de los tejidos blandos, se midió la densidad ósea del fémur extirpado de esa manera por un instrumento de medición de la resistencia ósea, MZ-500D (Maruto Instrument Co., Ltd.). Se llevó a cabo un ensayo de flexión de tres puntos, y la fuerza se evaluó a la carga máxima.

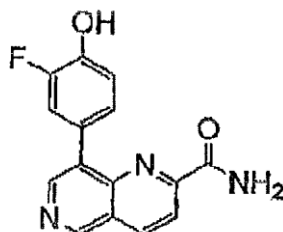
Los ejemplos siguientes también incluyen compuestos que no forman parte de la presente invención.

## Ejemplos

### <Ejemplo 1>

45 8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 4]



## (1a) 8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

- 5 En lo que se refiere a 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (9,89 g, 35,2 mmol), se añadieron cloruro de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (2,47 g, 3,52 mmol) y carbonato de potasio (14,6 g, 106 mmol), 2-[4-(metoximetoxi)-3-fluorofenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,9 g, 45,7 mmol) a etanol (300 ml) mientras se disolvió, al que luego se añadió agua (2,53 ml). El líquido de reacción resultante se agitó a 90 °C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, se añadieron etanol (300 ml) y ácido sulfúrico concentrado (32 ml), seguido de agitación a 90 °C durante 45 minutos.
- 10 Después de enfriar, el líquido de reacción se añadió lentamente a una suspensión de bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Precipitó un sólido, que se recogió por filtración y se secó dando el compuesto del epígrafe deseado (8,42 g, rendimiento 77%).

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,08-7,13 (1H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J = 1,3,1, 2,1 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,92 (1H, s), 9,48 (1H, s). EM(IEP) m/z: 313 (M+H) $^+$

## (1b) 8-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

- 20 Se disolvió 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de (100 mg, 0,32 mmol) sintetizado en el Ejemplo 1 (1a) en una solución de amoníaco-metanol 7M (10 ml), seguido de agitación mientras se calentaba a 80 °C durante tres horas. Después de enfriar el líquido de reacción resultante hasta temperatura ambiente, se recogió un sólido precipitado por filtración dando el compuesto del epígrafe deseado (51 mg, rendimiento 56%).

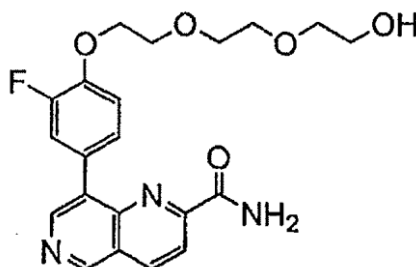
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7,12 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,48-7,53 (1H, m), 7,65 (1H, s ancho), 7,69 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 7,99 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,87 (1H, s), 9,47 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 284 (M+H) $^+$

## &lt;Ejemplo 2&gt;

- 25 8-(3-Fluoro-4-{2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi}fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 5]



## (2a) 8-[3-Fluoro-4-(2-[2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi)etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

- 30 Se disolvieron 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,961 mmol) sintetizado en el Ejemplo 1 (1a) y 2-[2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]etoxi]etanol (338 mg, 1,44 mmol) en tolueno (3,0 ml), al cual se añadió una solución de cianometiltributilfosforano (348 mg, 1,44 mmol) en tolueno (3,0 ml), seguido de agitación a 80 °C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 35 El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 75 : 25 - 30 : 70, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (353 mg, rendimiento 70%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49-1,65 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 3,70-3,75 (4H, m), 3,77-3,80 (2H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 3,94-3,97 (2H, m), 4,29-4,32 (2H, m), 4,49 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,63-4,66 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,60-7,63 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,93 (1H, s), 9,32 (1H, s).

5 EM (BAR) m/z: 529 (M+H) $^+$

(2b) 8-[3-Fluoro-4-(2-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

Usando 8-[3-fluoro-4-(2-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (353 mg, 0,668 mmol) sintetizado en el Ejemplo 2 (2a), se obtuvo un compuesto del epígrafe deseado bruto por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a), que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

10 (2c) 8-(3-Fluoro-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)fenil)-1,6-naftiridin-2-carboxamida

En metanol (7,0 ml), se disolvió 8-[3-fluoro-4-(2-(2-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida sintetizado en el Ejemplo 2 (2b), al que se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado a 0 °C, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente.

15 Al líquido de reacción resultante, se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado para neutralización, y el líquido resultante se concentró directamente a presión reducida. Se añadieron cloroformo y agua al residuo así obtenido, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y luego se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 30 : 70 - 0 : 100, V/V, acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 90 : 10, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (110 mg, rendimiento 40% (2 etapas)).

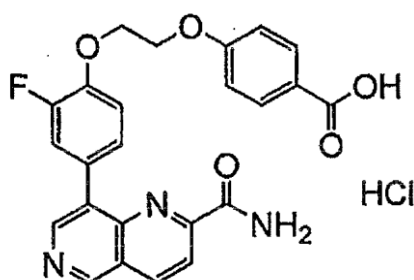
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$ : 3,42-3,46 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,55-3,59 (2H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 3,80-3,84 (2H, m), 4,26-4,30 (2H, m), 4,60 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 7,66 (1H, s ancho), 7,78 (1H, dd, J = 12,8, 1,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 416 (M+H) $^+$

25 <Ejemplo 3>

Clorhidrato del ácido 4-{2-[4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)-2-fluorofenoxi]etoxi}benzoico

[Fórmula química 6]



30 Se sintetizó 4-{2-[4-(2-carbamoil-1,6-naftiridin-8-il)-2-fluorofenoxi]etoxi}benzoato de etilo (174 mg, 0,346 mmol) a partir de 8-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1,6-naftiridin-2-carboxilato de sintetizado en el Ejemplo 1 (1a) y 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de terc-butilo sintetizado en el Ejemplo de referencia 9 por los mismos procedimientos que en el Ejemplo 2 (2a) y (2b), y luego se disolvió en 1,4-dioxano (1,0 ml). A la mezcla resultante, se añadió una solución 4M de HCl/1,4-dioxano (8,0 ml) a 0 °C, seguido de agitación durante una noche.

35 El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida. Al residuo así obtenido, se añadió metanol produciendo una suspensión, y el residuo se recogió por filtración. El sólido así obtenido se secó dando el compuesto del epígrafe deseado (116 mg, rendimiento 70%).

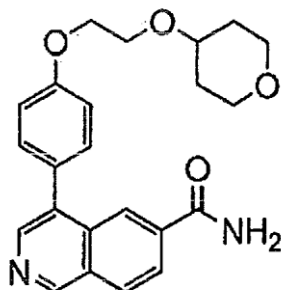
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$ : 4,47-4,55 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 7,69 (1H, s ancho), 7,81 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, s ancho), 8,33 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,91 (1H, s), 9,55 (1H, s).

40 EM (BAR) m/z: 448 (M+H) $^+$

**<Ejemplo 4>**

4-{4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 7]



## 5 (4a) {4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

En tolueno (10 ml), se disolvió 4-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (500 mg, 1,2 mmol), al que se añadieron 4-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano (630 mg, 1,8 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2, 4,5-bis(difenilfosfino)-9-dimetilxanteno (210 mg, 0,36 mmol), tris(dibencilidenacetona)paladio (160 mg, 0,17 mmol) y carbonato de potasio (500 mg, 3,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante cuatro horas, a lo que se añadió acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 50 : 50, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (307 mg, rendimiento 52%).

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,07 (9H, s), 1,13 (2H, t, J = 8,4 Hz), 1,63-1,73 (2H, m), 1,90-2,02 (2H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,96-4,02 (2H, m), 4,24 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,46 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7-11 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,55 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,29 (1H, s).

## 20 (4b) 4-{4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxilfenil]isoquinolin-6-carboxamida

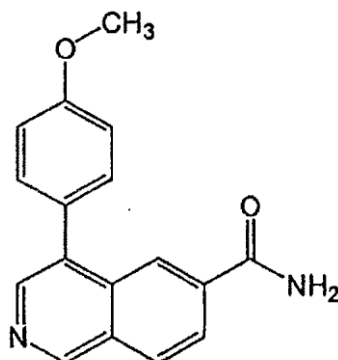
En tetrahidrofurano (5 ml), se disolvió [4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (305 mg, 0,62 mmol) sintetizado en el Ejemplo 4 (4a), al cual se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en tetrahidrofurano (1,2 ml, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en dimetilformamida (10 ml), a lo cual se añadieron cloruro de amonio (660 mg, 12,3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (590 mg, 3,1 mmol), 1-hidroxi-1H-benzotriazol monohidratado (470 mg, 3,1 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15,1 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, a la cual se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano tres veces. La fase orgánica resultante se recogió y se lavó con salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 95 : 5, V/V) y se recristalizó en metanol-acetato de etilo-hexano dando el compuesto del epígrafe deseado (108 mg, rendimiento 45%).

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,37-1,50 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 3,34-3,42 (2H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,79-3,87 (4H, m), 4,18-4,24 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,38 (1H, s).

EM (BAR) m/z 393 (M+H)<sup>+</sup>35 **<Ejemplo 5>**

4-(4-Metoxifenil)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 8]



- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se suspendió cloruro de amonio (133 mg, 2,49 mmol) en tolueno (2,0 ml), al cual se añadió, gota a gota a 0 °C trimetilaluminio (una solución de tolueno 2,0 M, 1,13 ml, 2,26 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante una hora. A continuación, se añadió 4-(4-metoxifenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (172 mg, 0,452 mmol) sintetizado a partir de 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4a) al líquido de reacción mientras se disolvió en tolueno (2,0 ml), seguido de agitación a 50 °C durante tres horas y media.
- 10 Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió sulfato de sodio decahidratado, seguido de agitación a temperatura ambiente. Se separó por filtración un precipitado sólido. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 90 : 10, V/V, acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 98 : 2, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (51 mg, rendimiento 40%).
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 3,87 (3H, s), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s).

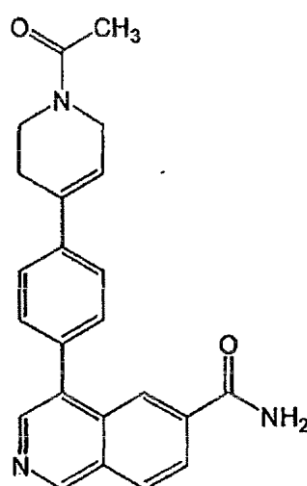
EM (IE) m/z: 278 (M)<sup>+</sup>

#### <Ejemplo 6>

4-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

20

[Fórmula química 9]



(6a) 4-[4-(1-Acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

- 25 Usando 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (800 mg, 1,90 mmol) y 1-acetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol (983 mg, 2,85 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 10, se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (931 mg, rendimiento 100%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 4 (4a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,06 (9H, s), 1,11-1,15 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 1,92 (1H, s), 2,03-2,18 (2H, m), 2,18 (3H, s), 3,12-3,20 (1H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 4,43-4,48 (2H, m), 4,63-4,70 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,32 (1H, s).

5 (6b) 4-[4-(1-Acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-[4-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (600 mg, 1,22 mmol) sintetizado en el Ejemplo 6 (6a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (331 mg, rendimiento 69%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 4 (4b).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$ : 1,65-1,73 (2H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,02 (1H, s), 2,89-2,97 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 4,30-4,36 (1H, m), 5,26 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, s ancho), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,34 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,36 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 390 (M+H) $^+$

(6c) 4-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

15 Se añadió ácido trifluoroacético (3,00 ml) a 4-[4-(1-acetil-4-hidroxipiperidin-4-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida (209 mg, 0,537 mmol) producida en el Ejemplo 6 (6b), seguido de agitación a 50 °C durante 24 horas.

Después de enfriar, el líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 95 : 5, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (156 mg, rendimiento 78%).

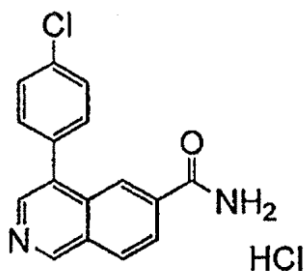
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,07 (1,32H, s), 2,11 (1,68H, s), 2,53-2,58 (0,88H, m), 2,64-2,68 (1,12H, m), 3,66-3,70 (1,12H, m), 3,69-3,73 (0,88H, m), 4,13-4,16 (1,12H, m), 4,19-4,22 (0,88H, m), 6,32-6,36 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,66 (1,12H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (0,88H, d, J = 8,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,38 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,41 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 372 (M+H) $^+$

25 <Ejemplo 7>

Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 10]



(7a) 4-(4-Clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida

30 A partir de 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (6,00 g, 14,2 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (3,30 g, 30,0 mmol), se obtuvo 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (3,90 g, rendimiento 71%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8 (8a). A continuación, usando este compuesto (3,90 g, 9,9 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,96 g, rendimiento 70%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4b).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-D_6$ )  $\delta$ : 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,51 (1H, s), 9,43 (1H, s).

EM (IE) m/z 282 (M $^{++}$ )

(7b) Clorhidrato de 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida

40 In metanol (250 ml), se disolvió 4-(4-clorofenil)isoquinolin-6-carboxamida (1,9 g, 6,7 mmol) sintetizada en el Ejemplo 7 (7a), a la cual se añadió solución 4M de ácido clorhídrico - dioxano (5 ml, 20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. El producto

resultante se sometió a destilación azeotrópica con éter dietílico, seguido de recristalización en metanol - éter dietílico dando el compuesto del epígrafe deseado (2 g, rendimiento 93%).

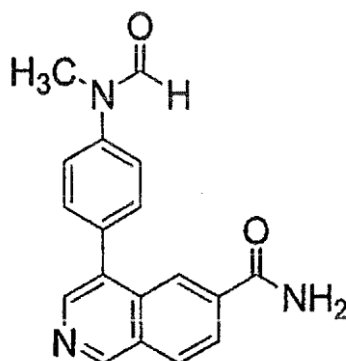
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, s ancho), 8,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, s), 8,37 (1H, s ancho), 8,49 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, s), 9,69 (1H, s).

5 EM (IE) m/z 282 ( $\text{M}^{++}$ )

### <Ejemplo 8>

4-{4-[Formil(metil)amino]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 11]



10 (8a) 4-{4-[(terc-Butoxicarbonil)(metil)amino]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

En N,N-dimetilformamida (30 ml), se disolvieron 4-[[trifluorometil]sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,50 g, 3,56 mmol), carbonato de potasio (2,46 g, 17,8 mmol), metil-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbamato de terc-butilo (1,78 g, 5,34 mmol) y un complejo de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (291 mg, 0,356 mmol), seguido de agitación a 90 °C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno.

15

Después de enfriar, el líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida y se separó por filtración un sólido, seguido de lavado con diclorometano. La fase orgánica resultante se concentró de nuevo a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 80 : 20, V/V) y por cromatografía en columna sobre gel de sílice neutra (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 50 : 50, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (1,28 g, rendimiento 75%).

20

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,04 (9H, s), 1,09-1,13 (2H, m), 1,50 (9H, s), 3,35 (3H, s), 4,41-4,46 (2H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,54 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,29 (1H, s).

(8b) [4-(6-Carbamoilisoquinolin-4-il)fenil]metilcarbamato de terc-butilo

25 En tetrahidrofurano (10,0 ml), se disolvió 4-(4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]fenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (500 mg, 1,05 mmol) sintetizado en el Ejemplo 8 (8a), al que se añadió, bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de fluoruro de tetra n-butilamonio /tetrahidrofurano 1,0 M (1,36 ml, 1,36 mmol). Después de agitar el líquido de reacción resultante durante una hora, se añadió seguidamente una solución de fluoruro de tetra n-butilamonio / tetrahidrofurano 1,0 M (0,523 ml, 0,679 mmol), seguido de agitación durante una hora.

30 El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida y se disolvió en N,N-dimetilformamida (10,0 ml), al cual se añadieron trietilamina (1,75 ml, 12,5 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (42 mg, 0,314 mmol), cloruro de amonio (559 mg, 10,5 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,00 g, 5,23 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante cuatro horas bajo una atmósfera de nitrógeno.

35 El líquido de reacción se concentró a presión reducida, al cual se añadieron cloroformo y agua, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 60 : 40 - 0 : 100, V/V, acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 95 : 5, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (202 mg, rendimiento 51%).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 3,36 (3H, s), 7,54 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s ancho), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (2H, s ancho), 8,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,42 (1H, s), 8,54 (1H, s), 9,44 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 378 (M+H)<sup>+</sup>

(8c) 4-[4-(Metilamino)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Se suspendió [4-(6-carbamoilisoquinolin-4-il)fenil]metilcarbamato de terc-butilo (151 mg, 0,402 mmol) sintetizado en el Ejemplo 8 (8b) en diclorometano (3,5 ml), al cual se añadió ácido trifluoroacético (0,53 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas.

El líquido de reacción resultante se enfrió hasta 0 °C, al cual se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, seguido de extracción con cloroformo. La fase orgánica resultante se recogió y se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V, acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 95 : 5, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (102 mg, rendimiento 92%).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2,75 (3H, d, J = 5,1 Hz), 5,97 (1H, q, J = 5,1 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 (1H, s ancho), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,42 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,28 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 278 (M+H)<sup>+</sup>

15 (8d) 4-[4-[Formil(metil)amino]fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Se añadió ácido fórmico (0,5 ml) a 4-[4-(metilamino)fenil]isoquinolin-6-carboxamida (30 mg, 0,108 mmol) sintetizado en el Ejemplo 8 (8c), al cual se añadió ácido acético anhidro (0,15 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante cuatro horas bajo una atmósfera de nitrógeno.

El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V, acetato de etilo : metanol, 100 : 0 - 98 : 2, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (36 mg, rendimiento 100%).

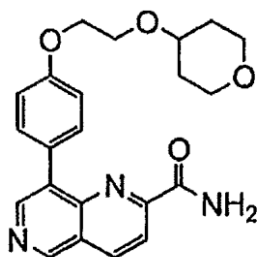
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 3,32 (3H, s), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,27 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,38 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,72 (1H, s), 9,42 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 306 (M+H)<sup>+</sup>

## 25 <Ejemplo 9>

8-[4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 12]



(9a) 8-[4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo

30 Usando ácido 8-bromo-1,6-naftiridin-2-carboxílico (447 mg, 1,77 mmol) y 4-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi]tetrahydro-2H-pirano (800 mg, 2,30 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (450 mg, rendimiento 60%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1a). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,72 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 3,44-3,50 (2H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,89 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,94-4,02 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,48 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,92 (1H, s), 9,29 (1H, s). EM (BAR) m/z: 423 (M+H)<sup>+</sup>.

(9b) 8-[4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida

40 Usando 8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxilato de etilo (340 mg, 0,81 mmol) sintetizado en el Ejemplo 9 (9a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (318 mg, rendimiento 99%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 (1b).

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,36-1,48 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 3,27-3,39 (2H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,77-3,85 (4H,



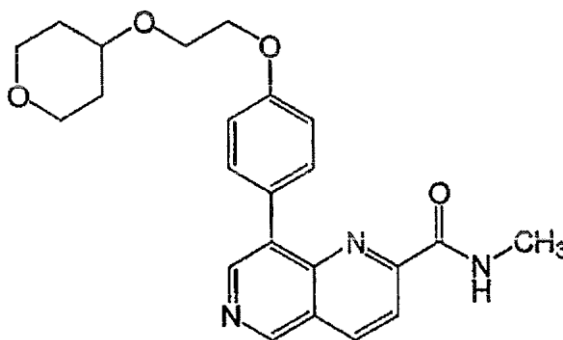
m), 4,16-4,21 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, s), 9,45 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 394 (M+H)<sup>+</sup>.

#### <Ejemplo 10>

5 N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 13]



10 Se disolvió ácido N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxílico (281 mg, 0,71 mmol), un producto intermedio del procedimiento de síntesis en el Ejemplo 9 (9a), en N,N-dimetilformamida (7 ml), al cual se añadieron clorhidrato de metilamina (478 mg, 7,13 mol), trietilamina (1,2 ml, 8,56 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (33 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (681 mg, 3,56 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 horas. El líquido de reacción resultante se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 40 : 60 - 0 : 100, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (30 mg, rendimiento 15 10%).

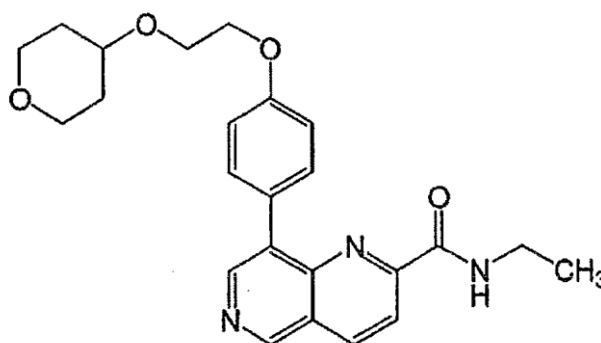
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,39-1,49 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,90 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,32-3,40 (2H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,79-3,86 (4H, m), 4,18-4,23 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, s), 9,45 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 408 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 20 <Ejemplo 11>

N-etil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxamida

[Fórmula química 14]



25 Usando ácido N-metil-8-{4-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil}-1,6-naftiridin-2-carboxílico (300 mg, 0,76 mmol) producido en el procedimiento de síntesis del Ejemplo 9 (9a) y clorhidrato de etilamina (616 mg, 7,61 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (100 mg, rendimiento 31%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10.

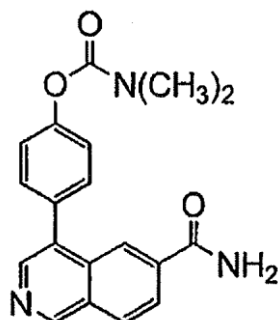
30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,38-1,56 (2H, m), 1,84-1,98 (2H, m), 3,33-3,47 (4H, m), 3,56-3,66 (1H, m), 3,79-3,91 (4H, m), 4,20 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,08-8,18 (1H, m), 8,28 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,86 (1H, s), 9,46 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 422 (M+H)<sup>+</sup>.

<Ejemplo 12>

Dimetilcarbamato de 4-(6-carbamoilisoquinolin-4-il)fenilo

[Fórmula química 15]



5

(12a) 4-{4-[(Dimetilcarbamoil)oxi]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

En diclorometano (6,5 ml), se disolvió 4-(4-hidroxifenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (234 mg, 0,64 mmol) sintetizado a partir de 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8 (8a), al cual se añadieron trietilamina (178 µl, 1,28 mmol), 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,19 mmol) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (88 µl, 0,96 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 50 : 50, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (260 mg, rendimiento 93%).

10

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,07 (9H, s), 1,09-1,18 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,17 (3H, s), 4,42-4,51 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 6,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 6,5 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,31 (1H, s).

15

EM (BAR) m/z: 437 (M+H)<sup>+</sup>.

(12b) Dimetilcarbamato 4-(6-carbamoilisoquinolin-4-il)fenilo

Usando 4-{4-[(dimetilcarbamoil)oxi]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (255 mg, 0,59 mmol) producido en el Ejemplo 12 (12a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (149 mg, rendimiento 76%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4b).

20

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2,95 (3H, s), 3,09 (3H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,35 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,40 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 336 (M+H)<sup>+</sup>.

25

<Ejemplo 13>

4-{4-[(1E)-3-(Dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 16]



(13a) 4-(4-Formilfenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

Usando 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (600 mg, 1,42 mmol) y ácido 4-formilfenilbórico (320 mg, 2,14 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (427 mg, rendimiento 79%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8 (8a).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,06 (9H, s), 1,08-1,15 (2H, m), 4,43-4,50 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,57 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,37 (1H, s), 10,16 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 378 (M+H) $^+$ .

(13b) 4-{4-[(1E)-3-(Dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

10 Se disolvió [2-(dimetilamino)-2-oxoetil]fosfonato de dietilo (133 mg, 0,597 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), al cual se añadió hidruro de sodio al 55% (21 mg, 0,48 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 10 minutos. A esta solución, se añadió 4-(4-formilfenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (150 mg, 0,40 mmol) sintetizado en el Ejemplo 13 (13a), seguido de agitación durante una hora. Al líquido de reacción resultante, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 35 : 65, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (168 mg, rendimiento 95%).

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,05 (9H, s), 1,09-1,16 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,23 (3H, s), 4,40-4,52 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,58 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,33 (1H, s).

20 EM (BAR) m/z: 447 (M+H) $^+$ .

(13c) 4-{4-[(1E)-3-(Dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-{4-[(1E)-3-(dimetilamino)-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (165 mg, 0,37 mmol) producido en el Ejemplo 13 (13b), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (104 mg, rendimiento 81%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4b).

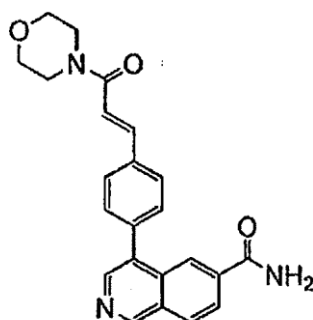
25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,95 (3H, s), 3,19 (3H, s), 7,33 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,62 (3H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,37 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,41 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 346 (M+H) $^+$ .

#### <Ejemplo 14>

30 4-{4-[(1E)-3-(Morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 17]



(14a) 4-{4-[(1E)-3-Morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il]fenil}isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

35 Usando 4-(4-formilfenil)isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (123 mg, 0,33 mmol) producido en el Ejemplo 13 (13a) y [2-(morfolin-4-il-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (130 mg, 0,49 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (155 mg, rendimiento 99%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 13 (13b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,06 (9H, s), 1,12 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,66-3,85 (8H, m), 4,46 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,57 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,33 (1H, s).

40 EM (BAR) m/z: 489 (M+H) $^+$ .

(14b) 4-[4-[(1E)-3-(Morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il)]fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-[4-[(1E)-3-morfolin-4-il-3-oxopropen-1-il]fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (155 mg, 0,32 mmol) producido en el Ejemplo 14 (14a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (94 mg, rendimiento 76%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4b).

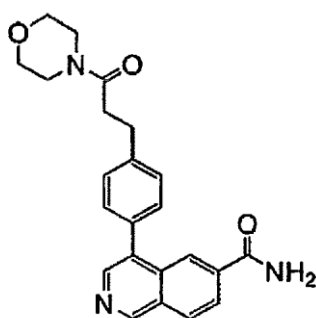
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 3,30-3,46 (2H, m), 3,55-3,68 (4H, m), 3,70-3,84 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,57-7,69 (4H, m), 7,93 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,41 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 388 (M+H) $^+$ .

#### <Ejemplo 15>

- 10 4-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 18]



(15a) 4-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

- 15 Usando 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (300 mg, 0,71 mmol) y ácido 4-(2-carboxietil)fenilborónico (207 mg, 1,07 mmol), se obtuvo un intermedio de ácido carboxílico por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 8 (8a), y se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (199 mg, rendimiento 57%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 10 sin aislamiento de este intermedio.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,07 (9H, s), 1,10-1,16 (2H, m), 2,71-2,74 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,47 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,62 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,66-3,69 (4H, m), 4,44-4,48 (2H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,43-7,48 (2H, m), 8,09 (1H d, J = 8,1 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,54 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,31 (1H s).

EM (BAR) m/z: 491 (M+H) $^+$ .

(15b) 4-[4-(3-Morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

- 25 Usando 4-[4-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (195 mg, 0,39 mmol) producido en el Ejemplo 15 (15a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (50 mg, rendimiento 33%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4b).

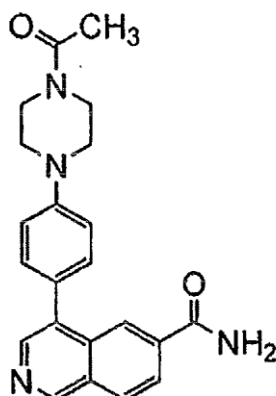
RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 2,74 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,43-3,49 (4H, m), 3,49-3,59 (4H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1H, s), 8,46 (1H, s), 9,38 (1H, s).

EM (BAR) m/z: 438 (M+H) $^+$ .

- 30 <Ejemplo 16>

4-[4-[4-Acetilpiperazin-1-il]fenil]isoquinolin-6-carboxamida

[Fórmula química 19]



(16a) 4-[4-[4-(terc-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

5 Usando 4-[[[txifluorometil]sulfonyl]oxi]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,00 g, 2,38 mmol) y 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (998 mg, 2,57 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,01 g, rendimiento 79%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,05 (9H, s), 1,12 (2H, t, J = 8,4 Hz), 1,49 (9H, s), 3,20-3,29 (4H, m), 3,59-3,66 (4H, m), 4,44 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25 (1H, s), 7,43 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,53 (1H, s), 8,69 (1H, s), 9,26 (1H, s).

10 (16b) 4-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo

En diclorometano (5 ml), se disolvió 4-[4-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (103 mg, 0,193 mmol) sintetizado en el Ejemplo 16 (16a), al cual se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante tres horas. Después de concentración, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se disolvió en piridina (5 ml), al cual se añadió ácido acético anhidro (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La solución así obtenida se extrajo con diclorometano (20 ml), y la fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía en capa fina (diclorometano : metanol = 97 : 3) dando el compuesto del epígrafe deseado (54 mg, rendimiento 58%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,10 (9H, s), 1,17 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,21 (3H, s), 3,30-3,38 (4H, m), 3,70-3,74 (2H, m), 3,86-3,89 (2H, m), 4,49 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,58 (1H, s), 8,74 (1H, s), 9,31 (1H, s).

(16c) 4-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxamida

Usando 4-[4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil]isoquinolin-6-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo (54 mg, 0,11 mmol) sintetizado en el Ejemplo 16 (16b), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (38 mg, rendimiento 90%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 4 (4b).

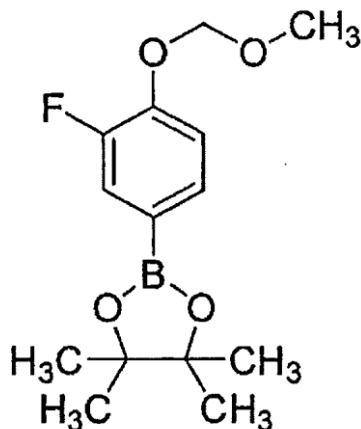
30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 3,23-3,34 (4H, m), 3,64-3,70 (2H, m), 3,78-3,85 (2H, m), 5,70 (1H, s ancho), 6,12 (1H, s ancho), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,39 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,26 (1H, s).

#### <Ejemplo de referencia 1>

2-[3-Fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

35

[Fórmula química 20]



## (1a) 4-Bromo-2-fluoro-1-(metoximetoxi)benceno

5 En acetona (300 ml), se disolvió 4-bromo-2-fluorofenol (30 g, 157 mmol), al cual se añadieron clorometil metil éter (18 ml, 237 mmol) y carbonato de potasio (43 g, 235 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Las impurezas se separaron por filtración y la solución filtrada se lavó con acetona. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 85 : 15, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (36,5 g, rendimiento 82%).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,51 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,05-7,10 (1H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m).

## (1b) 2-[3-Fluoro-4-(metoximetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

15 En dimetil sulfóxido (200 ml), se disolvió 4-bromo-2-fluoro-1-(metoximetoxi)benceno (20 g, 85 mmol) sintetizado en el Ejemplo (8a), al cual se añadieron bis(pinacolato)diboro (28 g, 110 mmol), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio-diclorometano (7,0 g, 8,5 mmol) y acetato de potasio (25 g, 255 mmol), seguido de agitación a 80 °C durante una hora. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, a la cual se añadieron agua y acetato de etilo, y se separaron las impurezas usando Celite. La solución filtrada se lavó con acetato de etilo. El filtrado se separó y la fase orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 80 : 20, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (15,8 g, rendimiento 66%).

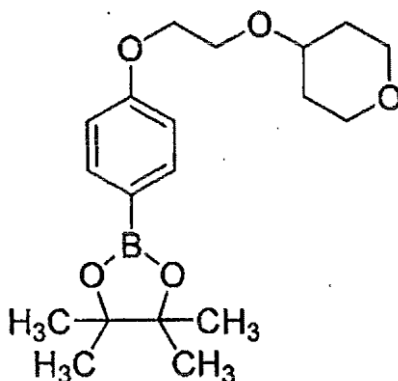
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 3,51 (3H, s), 5,24 (2H, s), 7,15-7,20 (1H, m), 7,49-7,50 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m).

## &lt;Ejemplo de referencia 2&gt;

## 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano

25

[Fórmula química 21]



## (2a) 2-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahidro-2H-pirano

En dimetilformamida (250 ml), se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (10,0 g, 45,5 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (10,0 g, 45,5 mmol), al cual se añadió hidruro de sodio al 60% en aceite (2,98 g, 68,3 mmol) mientras se enfriaba con hielo, seguido de agitación durante tres horas mientras se enfriaba con hielo, y luego durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a continuación y se neutralizó el exceso de sodio hidratado con ácido clorhídrico 1M. A continuación, se añadió agua y la solución resultante se separó. La fase orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (13,3 g, rendimiento 84%).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,47-1,68 (2H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,79-1,91 (2H, m), 3,48-3,57 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,87-3,93 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 4,15-4,22 (2H, m), 4,71 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,92 (2H, dt, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,74 (2H, dt, J = 8,8, 2,1 Hz).

(2b) 2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanol

15 Usando 2-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi]tetrahydro-2H-pirano (13,0 g, 37,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 (2a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (9,45 g, rendimiento 96%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (2c).

RMN de  $^1\text{H}$ . ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 3,97 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,11 (2H, t, J = 4,5 Hz), 6,91 (2H, dt, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,75 (2H, dt, J = 8,8, 2,1 Hz).

(2c) Bencenosulfonato de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etilo

20 En diclorometano 100 ml, se disolvió 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etanol (4,4 g, 16,7 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 (2b), al cual se añadieron, secuencialmente mientras se enfriaba con hielo, trietilamina (4,6 ml, 33,2 mmol), 4-dimetilaminopiridina (400 mg, 3,3 mmol), cloruro de tosilo (4,8 g, 25,2 mmol). La mezcla resultante se calentó de nuevo hasta temperatura ambiente, seguido por agitación posterior durante dos horas. El líquido de reacción resultante se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (6,1 g, rendimiento 88%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 2,44 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,37 (2H, t, J = 4,7 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz).

30 (2d) 4-{2-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano

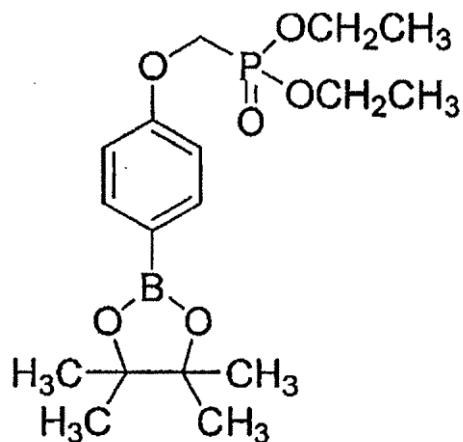
Usando tetrahidropiran-4-ol (3,7 g, 36,2 mmol) y bencenosulfonato de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etilo (6 g, 14,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 2 (2c), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (3,4 g, rendimiento 68%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2a).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,57-1,68 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,92-3,99 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz).

### <Ejemplo de referencia 3>

{[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}fosfonato de dietilo

Fórmula química 22]



(3a) 4-Metilbencenosulfonato de (dietoxifosforil)metilo

5 Se disolvió paraformaldehído (137 mg) en tolueno (79,5  $\mu$ l), al cual se añadieron trietilamina (52  $\mu$ l, 0,369 mmol) y dietilfosfito (466  $\mu$ l, 3,62 mmol). La solución resultante se agitó a aproximadamente 90 °C durante cuatro horas, y luego a 125 °C durante una hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió hasta 0 °C, a la cual se añadieron, lentamente, trietilamina (707  $\mu$ l, 5,07 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (625 mg, 3,28 mmol). El líquido de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y luego se separaron las impurezas por filtración.

10 La capa orgánica así obtenida se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y luego se filtró. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida dando el compuesto del epígrafe deseado (551 mg, rendimiento 47%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (6H, t, J = 7,1 Hz), 2,46 (3H, s), 4,11-4,19 (4H, m), 4,18 (2H, d, J = 10,1 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz).

15 (3b) {[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil}fosfonato de dietilo

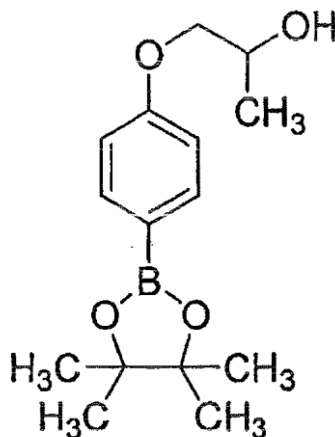
Usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (313 mg, 1,42 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (dietoxifosforil)metilo (550 mg, 1,71 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (121 mg, rendimiento 23%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2a).

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,36 (6H, t, J = 7,1 Hz), 4,20-4,27 (4H, m), 4,30 (2H, d, J = 10,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,3 Hz).

#### <Ejemplo de referencia 4>

1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol

[Fórmula química 23]





## (4a) 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetona

Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (770 mg, 3,50 mmol) y carbonato de potasio (725 mg, 5,25 mmol) en acetona (8,0 ml), al cual se añadió cloroacetona (0,344 ml, 4,20 mmol), seguido de agitación a 65 °C durante una noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

- 5 El líquido de reacción resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Al residuo así obtenido, se añadieron diclorometano y agua, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtración, se concentró la fase orgánica presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (530 mg, rendimiento 55%).

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 2,28 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,7 Hz).

EM(IEP) m/z: 277 (M+H)<sup>+</sup>

## (4b) 1-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propan-2-ol

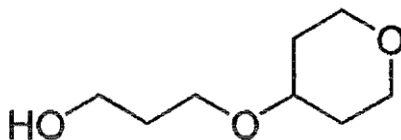
- 15 En etanol (5,3 ml), se disolvió 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]acetona (530 mg, 1,92 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 4 (4a), a la cual se añadió borohidruro de sodio (94 mg, 2,50 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A este líquido de reacción, se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio y se filtró, y luego se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (483 mg, rendimiento 91%).

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,33 (12H, s), 2,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 9,2, 7,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 4,16-4,25 (1H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,7 Hz).

## &lt;Ejemplo de referencia 5&gt;

## 3-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)propan-1-ol

[Fórmula química 24]



25

## (5a) 4-[3-(Benciloxi)propoxi]tetrahydro-2H-pirano

Usando tetrahydro-4-piranol (0,693 ml, 7,27 mmol) y [(3-bromopropoxi)metil]benceno (1,93 ml, 10,9 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (437 mg, rendimiento 24%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2a).

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,51-1,60 (2H, m), 1,85-1,91 (4H, m), 3,39-3,47 (3H, m), 3,55-3,60 (4H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 4,51 (2H, s), 7,26-7,37 (5H, m).

EM (IEP) m/z: 251 (M+H)<sup>+</sup>

## (5b) 3-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)propan-1-ol

- 35 En etanol (1,7 ml), se disolvió 4-[3-(benciloxi)propoxi]tetrahydro-2H-pirano (436 mg, 1,74 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 5 (5a), y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió hidróxido de paladio al 10% - carbono (44 mg). Se llevó a cabo la sustitución de hidrógeno, seguido de agitación a 45 °C durante una hora.

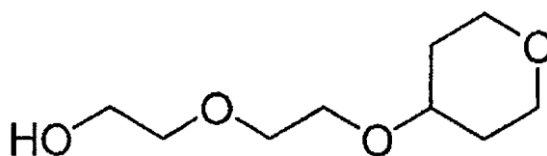
Después de enfriar, el líquido de reacción resultante se filtró a través de Celite, y la fase orgánica así obtenida se concentró a presión reducida dando el compuesto del epígrafe deseado (279 mg, rendimiento 100%).

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,54-1,63 (2H, m), 1,82-1,94 (4H, m), 2,43 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,42-3,54 (3H, m), 3,67 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,79 (2H, q, J = 5,5 Hz), 3,90-3,96 (2H, m).

## &lt;Ejemplo de referencia 6&gt;

## 2-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]etanol

[Fórmula química 25]



## (6a) 4-Metilbencenosulfonato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo

5 Usando 2-[2-(Benciloxi)etoxi]etanol (10,0 ml, 55,2 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (18,7 g, rendimiento 97%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2c).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,43 (3H, s), 3,54-3,58 (2H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 3,70 (2H, t,  $J = 4,8$  Hz), 4,17 (2H, t,  $J = 4,8$  Hz), 4,53 (2H, s), 7,26-7,36 (7H, m), 7,79 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz).

## (6b) 4-{2-[2-(Benciloxi)etoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano

10 Usando tetrahydro-4-piranol (0,784 ml, 8,23 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(benciloxi)etoxi]etilo (1,92 g, 5,48 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 6 (6a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,31 g, rendimiento 85%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,55-1,64 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 3,38-3,45 (2H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,62-3,71 (8H, m), 3,91-3,96 (2H, m), 4,57 (2H, s), 7,26-7,36 (5H, m).

## (6c) 2-[2-(Tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]etanol

15 Usando 4-{2-[2-(benciloxi)etoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano (1,31 g, 4,67 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 6 (6b), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (889 mg, rendimiento 100%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 (5b).

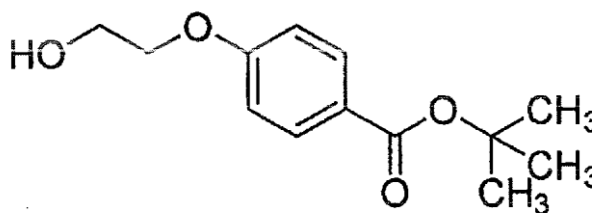
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,56-1,66 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,50 (1H, s ancho), 3,40-3,47 (2H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,62-3,67 (4H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 3,92-3,98 (2H, m).

20 EM (BAR)  $m/z$ : 191 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## &lt;Ejemplo de referencia 7&gt;

## 4-(2-Hidroxietoxi)benzoato de terc-butilo

[Fórmula química 26]



## 25 (7a) 4-Hidroxibenzoato de terc-butilo

En alcohol terc-butílico (200 ml), se disolvieron ácido 4-hidroxibenzoico (10,0 g, 72,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (354 mg, 2,90 mmol), al cual se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (15,3 g, 79,6 mmol), seguido de agitación durante una noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

30 El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida, al cual se añadieron acetato de etilo y hexano, seguido por decantación. El líquido resultante se concentró de nuevo a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 70 : 30, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (5,48 g, rendimiento 39%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (9H, s), 6,18 (1H, s), 6,85 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,90 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

EM (IEP)  $m/z$ : 193 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$

## 35 (7b) 4-[2-(Benciloxi)etoxi]benzoato de terc-butilo

Usando 4-hidroxi benzoato de terc-butilo (2,00 g, 10,3 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 7 (7a) y [(3-bromoetoxi)metil]benzeno (2,44 ml, 15,5 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (2,49 g, rendimiento 74%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2a).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58 (9H, s), 3,84 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,19 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,64 (2H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,38 (5H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,7 Hz).

EM (IEP) m/z: 351 (M+Na) $^+$

(7c) 4-(2-Hidroxietoxi)benzoato de terc-butilo

10 Usando 4-[2-(benciloxi)etoxi]benzoato de terc-butilo (2,49 g, 7,58 mmol) sintetizado en el Ejemplo de referencia 7 (7b), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,81 g, rendimiento 100%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 (5b).

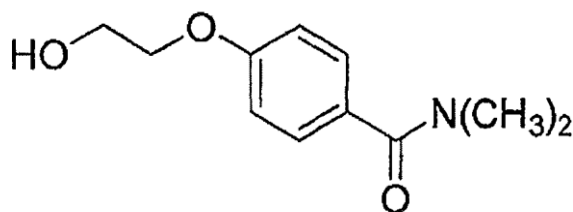
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58 (9H, s), 2,00 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,97-4,02 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 4,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,94 (2H, d, J = 9,2 Hz).

EM (BAR) m/z: 239 (M+H) $^+$

<Ejemplo de referencia 8>

15 4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetilbenzamida

[Fórmula química 27]



20 Se suspendió clorhidrato de dimetilamina (1,14 g, 14,0 mmol) en tolueno (20,0 ml), al cual se añadió, gota a gota a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno una solución de trimetilaluminio 2,0 M / heptano (6,25 ml, 12,5 mmol). La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo (981 mg, 5,00 mmol), seguido de agitación a 55 °C durante dos horas.

25 Al líquido de reacción resultante, se añadió sulfato de sodio decahidratado, seguido de agitación. Se separó por filtración un precipitado sólido. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (835 mg, rendimiento 80%).

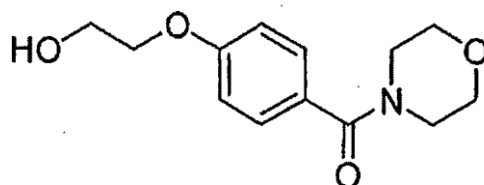
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,06 (6H, s ancho), 3,96-4,00 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,7 Hz).

EM (BAR) m/z: 210 (M+H) $^+$

30 <Ejemplo de referencia 9>

2-[4-(Morfolin-4-ilcarbonil)fenoxi]etanol

[Fórmula química 28]



35 Usando morfolina (1,25 ml, 14,3 mmol) y 4-(2-hidroxietoxi)benzoato de metilo (1,00 g, 5,10 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (345 mg, rendimiento 27%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de

referencia 8.

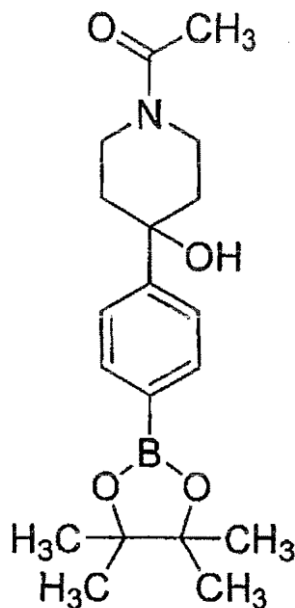
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,00 (1H, t, J = 6,2 Hz), 3,54-3,77 (8H, m), 3,96-4,01 (2H, m), 4,11 (2H, t, J = 4,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz).

EM (IEP) m/z: 252 (M+H) $^+$

### 5 <Ejemplo de referencia 10>

1-Acetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol

[Fórmula química 29]



(10a) 1-Acetil-4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol

- 10 En diclorometano (40,0 ml), se disolvió 4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (2,00 g, 7,81 mmol), al cual se añadió trietilamina (2,72 ml, 19,5 mmol). Se añadió luego cloruro de acetilo (0,833 ml, 11,7 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

- Al líquido de reacción resultante, se añadió agua, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice básica (hexano : acetato de etilo, 50 : 50 - 0 : 100, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (1,85 g, rendimiento 80%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (1H, s), 1,68-1,79 (2H, m), 1,84-2,01 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,99-3,07 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 4,53-4,59 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,6 Hz).

(10b) 1-Acetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol

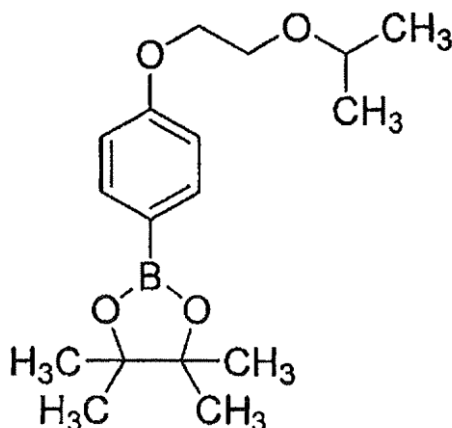
- 20 Usando 1-acetil-4-(4-bromofenil)piperidin-4-ol (1,74 g, 5,82 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,80 g, rendimiento 89%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1 (1b).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (12H), 1,58 (1H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,90-2,04 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,01-3,09 (1H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 4,52-4,58 (1H, m), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,4 Hz).

### <Ejemplo de referencia 11>

- 25 2-[4-(2-Isopropoxietoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

[Fórmula química 30]



Usando 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (609 mg, 2,76 mmol) y monoisopropil éter de etilenglicol (432 mg, 4,15 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (100 mg, rendimiento 31%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (2a).

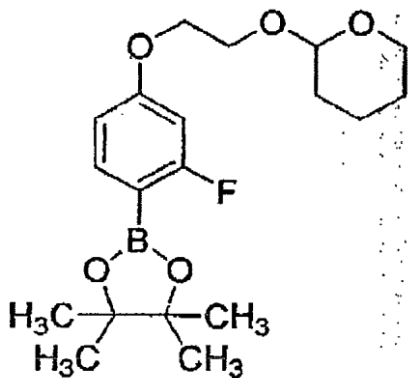
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,33 (12H, s), 3. 65-3. 71 (1H, m), 3. 78 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4. 13 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,8 Hz).

EM (BAR) m/z: 307 (M+H) $^+$ .

<Ejemplo de referencia 12>

10 2-{2-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi}tetrahydro-2H-pirano

[Fórmula química 31]



(12a) 2-[2-(4-Bromo-3-fluorofenoxi)etoxi]tetrahydro-2H-pirano

Usando 4-bromo-3-fluorophenol (5,00 g, 26,2 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (7,10 g, rendimiento 85%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2 (2a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47-1,92 (6H, m), 3,48-3,59 (1H, m), 3,76-3,95 (2H, m), 4,01-4,18 (3H, m), 4,69 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,61-6,79 (2H, m), 1,46 (1H, t, J = 8,4 Hz).

EM (BAR) m/z: 320 (M+H) $^+$ .

(12b) 2-[2-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]etoxi]tetrahydro-2H-pirano

Usando 2-[2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)etoxi]tetrahydro-2H-pirano (1,59 g, 5,00 mmol) producido en el Ejemplo de referencia 12 (12a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,18 mg, rendimiento 64%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1 (1b).

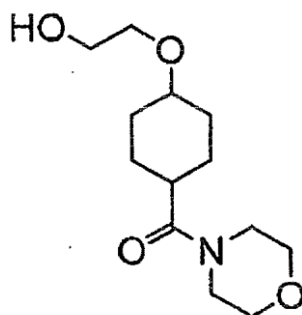
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (12H, s), 1,49-1,67 (4H, m), 1,69-1,89 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,77-3,85 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,11-4,21 (2H, m), 4,70 (1H, t, J = 3,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 11,2, 2,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz).

EM (BAR) m/z: 367 (M+H)<sup>+</sup>.

<Ejemplo de referencia 13>

2-[[4-(Morfolin-4-ilcarbonyl)ciclohexil]oxi]etanol

[Fórmula química 32]



5

(13a) 4-({4-[2-(Benciloxi)etoxi]ciclohexil}carbonyl)morfolina

Usando morfolina (2,45 ml, 28,0 mmol) y 4-hidroxiciclohexano carboxilato de etilo (1,61 ml, 10,0 mmol), se obtuvo in intermedio alcohol por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5. Este intermedio se hizo reaccionar con 4-metilbencenosulfonato de 2-(benciloxi)etilo (4,0 g, 13,0 mmol) sin aislamiento por el mismo procedimiento que en Ejemplo de referencia 2 (2a) dando el compuesto del epígrafe deseado (1,96 g, rendimiento 56%).

10

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,52 (3H, m), 1,75-2,06 (3H, m), 2,11-2,50 (2H, m), 3,25-3,74 (14H, m), 4,57-4,60 (2H, m), 7,25-7,37 (5H, m).

EM (BAR) m/z: 348 (M+H)<sup>+</sup>.

(13b) 2-[[4-(Morfolin-4-ilcarbonyl)ciclohexil]oxi]etanol

15 Usando 4-({4-[2-(benciloxi)etoxi]ciclohexil}carbonyl)morfolina (1,96 g, 5,65 mmol) sintetizada en el Ejemplo de referencia 13 (13a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,45 g, rendimiento 99%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 (5b).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,20-1,53 (3H, m), 1,56-1,61 (1H, m), 1,77-2,05 (4H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,39-2,51 (1H, m), 3,47-3,54 (3H, m), 3,58-3,76 (10H, m).

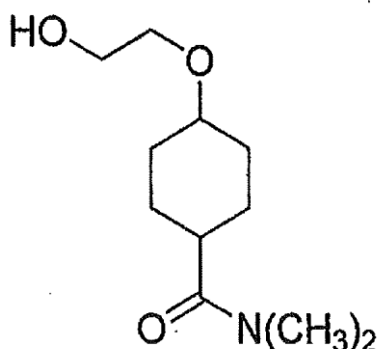
20

EM (BAR) m/z: 258 (M+H)<sup>+</sup>.

<Ejemplo de referencia 14>

4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

[Fórmula química 33]



25 (14a) 4-[2-(Benciloxi)etoxi]-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

Usando etil-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (1,61 ml, 10,0 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (2,28 g, 28,0 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,43 g, rendimiento 47%) por el mismo procedimiento que en el

Ejemplo de referencia 13 (13a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21-1,32 (1H, m), 1,37-1,64 (3H, m), 1,79-1,81 (1H, m), 1,87-2,06 (2H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,26-3,68 (5H, m), 4,58-4,59 (2H, m), 7,27-7,37 (5H, m).

EM (BAR) m/z: 306 (M+H) $^+$ .

5 (14b) 4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida

Usando 4-[2-(benciloxi)etoxi]-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (1,42 g, 4,64 mmol) producida en el Ejemplo de referencia 14 (14a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (996 mg, rendimiento 99%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 (5b).

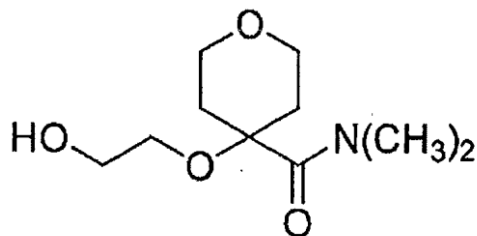
10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21-1,63 (4H, m), 1,80-2,16 (5H, m), 2,44-2,57 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,06 (3H, s), 3,28-3,60 (3H, m), 3,71-3,72 (2H, m).

EM (BAR) m/z: 216 (M+H) $^+$ .

**<Ejemplo de referencia 15>**

4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

[Fórmula química 34]



15

(15a) 1,4,9-Trioxaspiro[5,5]undecan-5-ona

20 En diclorometano (40 ml), se disolvió 1,4,8-trioxaspiro[4,5]decano (2,75 g, 19,1 mmol), al cual se añadieron trimetilcianuro (4,8 ml, 38,2 mmol) y yoduro de cinc (609 mg, 1,91 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción resultante se concentró a presión reducida. Al residuo así obtenido, se añadió una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (40 ml), seguido por calentamiento a 110 °C durante tres horas. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado, y se concentró a presión reducida. Al residuo así obtenido, se añadió diclorometano, seguido de agitación. Se separó un sólido por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida dando el compuesto del epígrafe deseado (2,71 g, rendimiento 82%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,79-1,87 (2H, m), 2,18-2,29 (2H, m), 3,69-3,78 (2H, m), 3,80-3,88 (2H, m), 3,89-3,96 (2H, m), 4,44-4,51 (2H, m).

EM (BAR) m/z: 173 (M+H) $^+$ .

(15b) 4-(2-Hidroxietoxi)-N,N-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

30 Usando 1,4,9-trioxaspiro[5,5]undecan-5-ona producida en el Ejemplo de referencia 15 (15a) y clorhidrato de dimetilamina (659 mg, 8,14 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (630 mg, rendimiento 99%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo 5.

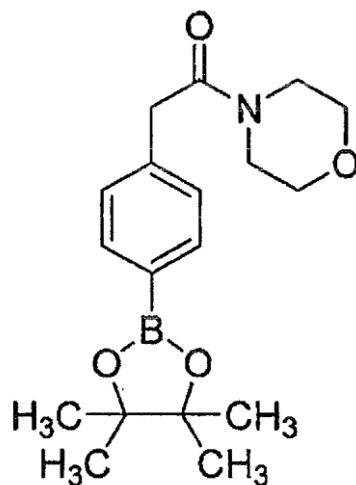
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 1,86-1,97 (3H, m), 2,11-2,23 (2H, m), 2,97 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 4,6 Hz), 3,74-3,81 (6H, m).

EM (BAR) m/z: 218 (M+H) $^+$ .

35 **<Ejemplo de referencia 16>**

4-[[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]acetil]morfolina

[Fórmula química 35]



5 Usando ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilacético (786 mg, 3,0 mmol) y morfolina (1,3 ml, 15,0 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (346 mg, rendimiento 35%) por el mismo procedimiento que la etapa de amidación del Ejemplo 4 (4b).

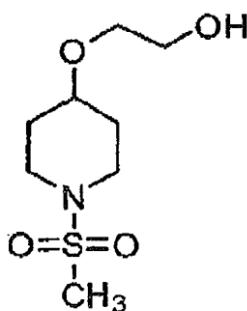
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25-1,41 (14H, m), 1,47-1,64 (2H, m), 3,33 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,56 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,75 (2H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,0 Hz).

EM (BAR) m/z: 332 (M+H) $^+$ .

#### 10 <Ejemplo de referencia 17>

2-[[1-(Metanosulfonyl)piperidin-4-il]oxi]etanol

[Fórmula química 36]



(17a) 4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo

15 Usando 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de bencilo (1,50 g, 6,35 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-pirano (1,92 ml, 12,7 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (1,2 g, rendimiento 52%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2a).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,41-1,66 (6H, m), 1,66-1,91 (4H, m), 3,14-3,28 (2H, m), 3,44-3,67 (5H, m), 3,72-3,93 (4H, m), 4,61-4,67 (1H, m), 5,12 (2H, s), 7,27-7,43 (5H, m).

20 (17b) 4-[2-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina

Usando 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,50 g, 3,15 mmol) sintetizado en (17a), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (578 mg, rendimiento 80%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 5 (5b).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,37-1,66 (7H, m), 1,68-1,98 (4H, m), 2,55-2,66 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 3,57-3,74 (3H, m), 3,79-3,96 (2H, m), 4,60-4,73 (1H, m).



(17c) 1-(Metilsulfonyl)-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina

Usando 4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina (561 mg, 2,54 mmol) sintetizada en (17b) y cloruro de metanosulfonyl (375  $\mu$ l, 3,06 mmol), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (618 mg, rendimiento 83%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2c).

5 (17d) 2-[[1-(Metanosulfonyl)piperidin-4-il]oxi]etanol

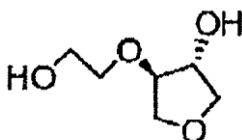
Usando 1-(metilsulfonyl)-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piperidina (610 mg, 1,98 mmol) sintetizada en (17c), se obtuvo el compuesto del epígrafe deseado (357 mg, rendimiento 81%) por el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 2 (2b).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,74-1,86 (2H, m), 1,90-1,99 (3H, m), 2,79 (3H, s), 3,14-3,22 (2H, m), 3,34-3,42 (2H, m), 3,53-3,61 (3H, m), 3,71-3,78 (2H, m).

#### <Ejemplo de referencia 18>

Trans-4-(2-hidroxietoxi)tetrahidrofurano-3-ol

[Fórmula química 37]



La estereoquímica de la estructura únicamente muestra la configuración relativa

(18a) Trans-4-[2-(Benciloxi)etoxi]tetrahidrofurano-3-ol

15 En diclorometano (5,0 ml), se disolvieron 2-benciloxietanol (7,07 g, 46,5 mmol) y 3,4-epoxitetrahidrofurano (1,0 g, 11,6 mmol), a lo cual se añadió complejo de trifluoruro de boro - dietil éter (0,08 g, 0,58 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante tres horas. Al líquido de reacción resultante, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con diclorometano. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) dando el compuesto del epígrafe deseado (2,28 g, rendimiento 82%).

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,61-3,65 (2H, m), 3,69-3,77 (4H, m), 3,93-3,96 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 10,1, 4,6 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 10,1, 4,6 Hz), 4,30-4,34 (1H, m), 4,57 (2H, s), 7,27-7,38 (5H, m).

EM ( $\text{IE}^+$ ) m/z: 239 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

25 (18b) Trans-4-(2-hidroxietoxi)tetrahidrofurano-3-ol

30 Se disolvieron trans-4-[2-(Benciloxi)etoxi]tetrahidrofurano-3-ol (2,20 g, 9,23 mmol) sintetizado en (18a), etil vinil éter (3,33 g, 46,2 mmol) y paratolueno sulfonato de piridinio (231 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (22 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió entonces trietilamina (187 mg, 1,84 mmol), y la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano : acetato de etilo, 100 : 0 - 0 : 100, V/V) dando trans-3-[2-(benciloxi)etoxi]-4-(etoximetoxi)tetrahidrofurano (2,88 g, rendimiento 100%). Este compuesto (1,55 g, 5,00 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), al cual se añadió hidróxido de paladio al 20% - carbón (155 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una hora bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución resultante se concentró a presión reducida dando el compuesto del epígrafe deseado (725 mg, rendimiento 98%).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,59-3,68 (2H, m), 3,72-3,76 (3H, m), 3,76-3,81 (1H, m), 3,93-3,97 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 10,1, 4,3 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 10,1, 4,3 Hz), 4,32-4,36 (1H, m).

EM ( $\text{IE}^+$ ) m/z: 149 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

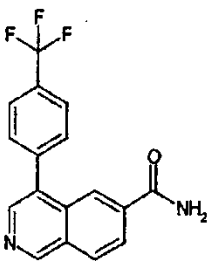
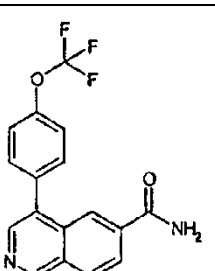
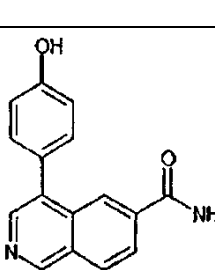
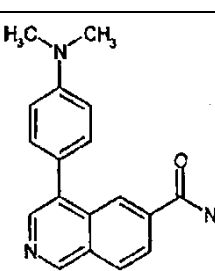
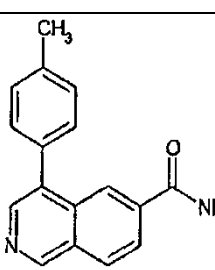
A continuación, se presentarán las fórmulas estructurales y datos fisicoquímicos de los compuestos producidos en los Ejemplos de acuerdo con los procedimientos de producción de los citados Ejemplos 1 a 16.

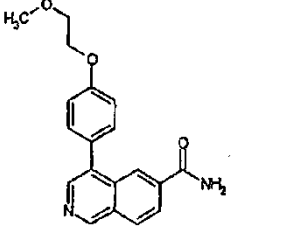
40 "Ej. n.º" se refiere al número de Ejemplo, "ESTRUCTURA" se refiere a la fórmula estructural del compuesto del Ejemplo, "PROCEDIMIENTO" se refiere a, entre los procedimientos de producción generales antes citados, el usado en el Ejemplo, y "DATOS" se refiere a los datos fisicoquímicos del compuesto producido en el Ejemplo.

[Tabla 1]

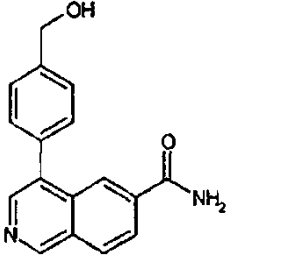
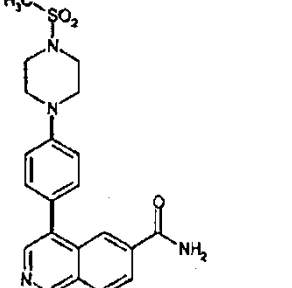
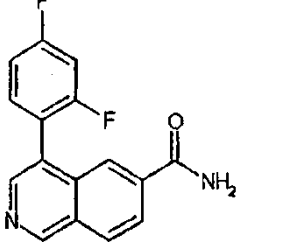
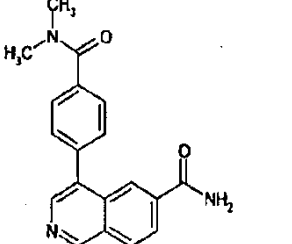
Ej. n.º	ESTRUCTURA	PROCEDI MIENTO	DATOS
17		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,00 (6H, s), 6,90 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,73 (2H, d, J = 9,2 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,82 (1H, s), 9,39 (1H, s). EM (IE) m/z: 292 (M)+
18		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,22-3,25 (4H, m), 3,77-3,80 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,76 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,82 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,84 (1H, s), 9,43 (1H, s). EM (BAR) m/z: 335 (M+H)+
19		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,22-3,26 (4H, m), 3,76-3,81 (4H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,43 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,35 (1H, s). EM (IE) m/z: 333 (M)+
20		C	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 5,70 (1H, ancho), 6,12 (1H, ancho), 7,21-7,28 (2H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,33 (1H, s). EM (IE) m/z: 266 (M)+
21		A	1RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,86 (3H, s), 3,44 (8H, s), 5,58 (1H, s ancho), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,80 (1H, s ancho), 8,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,87 (1H, s), 9,32 (1H, s). EM (IEP) m/z: 412 (M+H)+

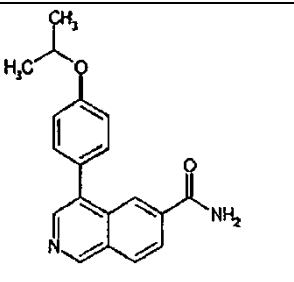
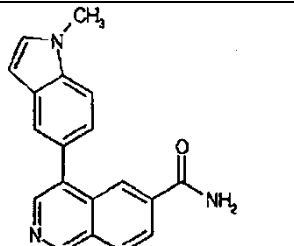
[Tabla 2]

22		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,64 (1H, s ancho), 7,83 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,56 (1H, s), 9,47 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 316 (M)+</p>
23		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, s ancho), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (1H, s ancho), 8,32 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,54 (1H, s), 9,45 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 332 (M)+</p>
24		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 6,97 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s ancho), 8,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,39 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,35 (1H, s), 9,73 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 264 (M)+</p>
25		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,01 (6H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, s ancho), 8,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1H, s ancho), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, s), 8,46 (1H, s), 9,32 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 292 (M+H)+</p>
26		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,44 (3H, s), 7,41 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,37 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,40 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 262 (M)+</p>

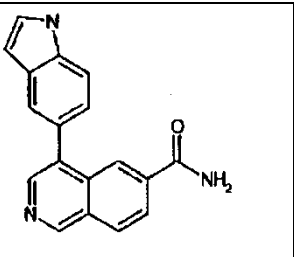
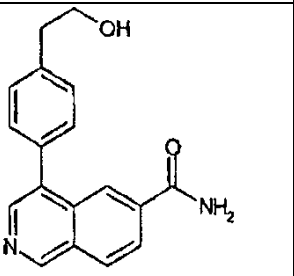
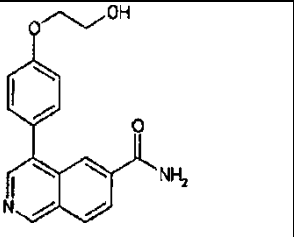
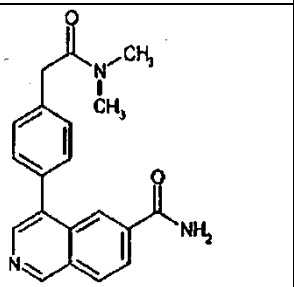
27		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,35 (3H, s), 3,72 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,21 (2H, t, J = 4,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,37 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 323 (M+H)+</p>
----	---	---	---

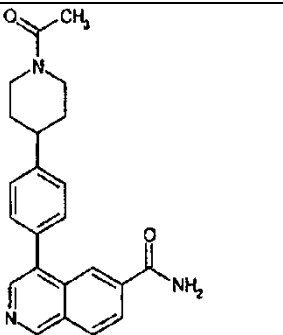
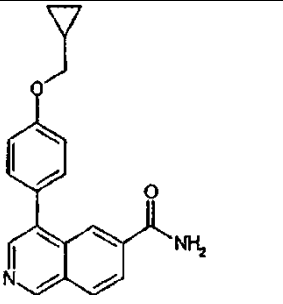
[Tabla 3]

28		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math> 4,64 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,33 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,54 (4H, s), 7,64 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,37 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,41 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 278 (M)+</p>
29		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 2,87 (3H, s), 3,37-3,52 (8H, m), 5,69 (1H, ancho), 6,14 (1H, ancho), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,99 (1H, d, J 8,6Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,41 (1H, s), 8,55 (1H, s), 9,29 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 411 (M+H)+</p>
30		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,34 (1H, td, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,53 (1H, td, J = 9,9, 2,5 Hz), 7,61-7,66 (2H, m), 8,10 (1H, s ancho), 8,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,29 (1H, s ancho), 8,32 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1H, s), 9,48 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 284 (M)+</p>
31		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,99 (6H, s), 7,58 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, s ancho), 7,62 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,33 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,40 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 320 (M+H)+</p>

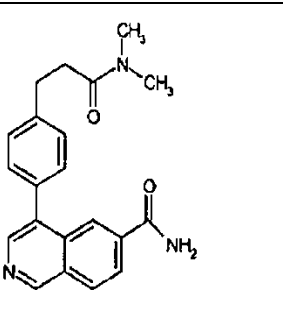
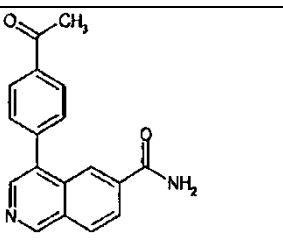
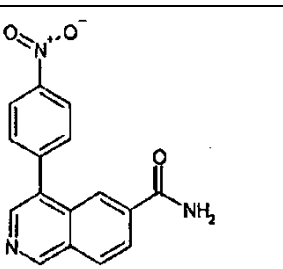
32		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,31 (6H, d, J = 6,3 Hz), 4,65-4,74 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, s), 9,33 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 306 (M)+</p>
33		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,89 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 2,9Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,56 (1H, s ancho), 7,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,18 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,43 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 301 (M)+</p>

[Tabla 4]

34		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 6,54-6,56 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,48 (1H, m), 7,56 (1H, s ancho), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,19 (1H, s ancho), 8,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, s), 9,37 (1H, s), 11,31 (1H, s ancho),</p> <p>EM (BAR) m/z: 288 (M+H)+</p>
35		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,86 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,69-3,75 (2H, m), 4,75 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,64 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,26 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,39 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,40 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 293 (M+H)+</p>
36		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,78 (2H, dt, J = 5,5, 5,0 Hz), 4,11 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,91 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 308 (M)+</p>
37		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,86 (3H, s), 3,07 (3H, s), 3,80 (2H, s), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,37 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,39 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 334 (M+H)+</p>

38		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,48-1,60 (1H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,59-2,68 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,93-4,00 (1H, m), 4,55-4,61 (1H, m), 7,48 (2H, d, <math>J = 8,0</math> Hz), 7,53 (2H, d, <math>J = 8,0</math> Hz), 7,64 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,26 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,38 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,40 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 374 (M+H)<sup>+</sup></p>
39		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 0,32-0,41 (2H, m), 0,56-0,65 (2H, m), 1,21-1,34 (1H, m), 3,89-3,95 (2H, d, <math>J = 6,8</math> Hz), 7,13 (2H, d, <math>J = 7,9</math> Hz), 7,48 (2H, d, <math>J = 7,9</math> Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,22 (1H, s ancho), 8,27 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,37 (1H, s), 8,46 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 319 (M+)<sup>+</sup></p>

[Tabla 5]

40		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,72 (2H, t, <math>J = 7,8</math> Hz), 2,85 (3H, s), 2,93 (2H, t, <math>J = 7,8</math> Hz), 2,99 (3H, s), 7,44-7,53 (4H, m), 7,62 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,40 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z 348 (M+H)<sup>+</sup></p>
41		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,75 (3H, s), 7,68 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, <math>J = 8,0</math> Hz), 8,18-8,26 (3H, m), 8,31 (1H, s ancho), 8,36-8,42 (2H, m), 8,61 (1H, s), 9,52 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 291 (M+H)<sup>+</sup></p>
42		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,63 (1H, s ancho), 7,89 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,16 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,43 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,58 (1H, s), 9,48 (1H, s),</p> <p>EM (BAR) m/z: 294 (M+H)<sup>+</sup></p>

43		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,88 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,39 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s). EM (BAR) m/z 350 (M+H)+
44		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,13-7,25 (5H, m), 7,41-7,50 (2H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,38 (1H, s ancho), 8,51 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM (BAR) m/z: 341 (M+H)+
45		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,95 (3H, s), 7,34-7,41 (2H, m), 7,45-7,53 (1H, m), 7,62 (1H, s ancho), 8,10-8,15 (1H, m), 8,26 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,36 (1H, s), 8,50 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM (BAR) m/z: 297 (M+H)+

[Tabla 6]

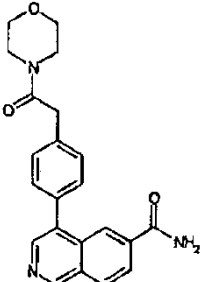
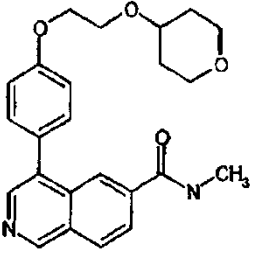
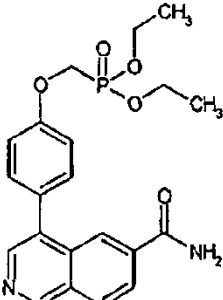
46		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,44-7,49 (1H, m), 7,63 (1H, s ancho), 7,69-7,74 (1H, m), 7,81 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,13-8,19 (1H, m), 8,27 (1H, s ancho), 8,30-8,36 (2H, m), 8,54 (1H, s), 9,45 (1H, s). EM (BAR) m/z: 301 (M+H)+
47		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,91 (3H, s), 7,61 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,13-8,16 (3H, m), 8,23 (1H, s ancho), 8,30-8,32 (2H, m), 8,54 (1H, s), 9,45 (1H, s). EM (BAR) m/z: 307 (M+H)+
48		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,36 (3H, s), 7,65 (1H, s ancho), 7,88 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,08,8,14 (3H, m), 8,27 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s), 8,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 327 (M+H)+

49		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,49 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,83-3,88 (1H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 4,71 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,00 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 339 (M+H)+</p>
50		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,51-7,56 (1H, m), 7,60 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,69-7,74 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,15-8,19 (1H, m), 8,28 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, s), 9,47 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 301 (M+H)+</p>
51		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,20-1,32 (5H, m), 1,46-1,54 (1H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,79 (2H, t, J = 4,8 Hz), 4,18 (2H, t, J = 4,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,38 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 391 (M+H)+</p>

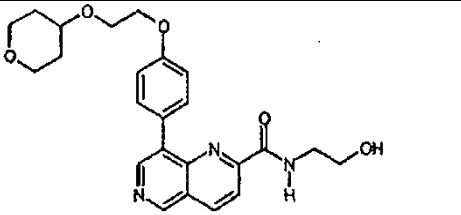
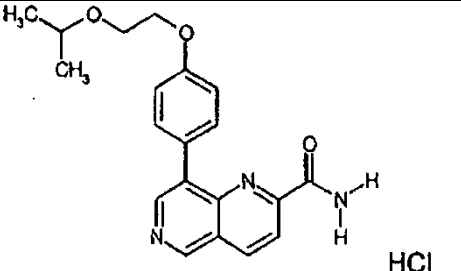
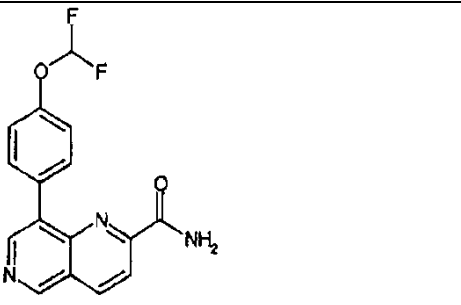
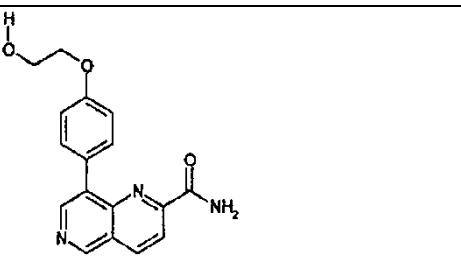
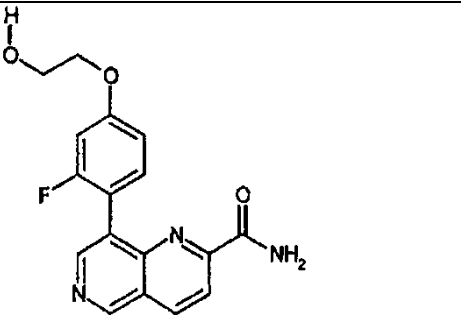
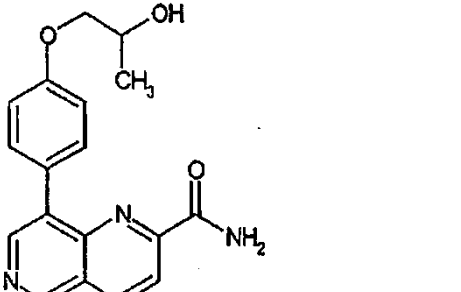
[Tabla 7]

52		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,38 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,64 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,30 (1 H, d, J = 8,7 Hz), 8,32 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,41 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 314 (M)+</p>
53		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,80 (3H, s), 2,99 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,34 (2H, t, J = 8,3 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,24 (1H, s), 7,61 (1H, s ancho), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,23 (1 H, s ancho), 8,24 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,43 (1H, s), 8,44 (1H, s), 9,31 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 304 (M+H)+</p>
54		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,61 (1H, s ancho), 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,35 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,46 (1H, s), 9,52 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 305 (M)+</p>



55		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO -<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,47-3,52 (2H, m), 3,54-3,62 (6H, m), 3,85 (2H, s), 7,44 (2H, d, <math>J = 8,1</math> Hz), 7,52 (2H, d, <math>J = 8,1</math> Hz), 7,61 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, <math>J = 8,5</math>Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,36 (1H, s), 8,49(1H, s), 9,39(1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 376 (M+H)+</p>
56	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,35-1,53 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,81 (3H, d, <math>J = 4,4</math> Hz), 3,32-3,40 (2H, m), 3,56-3,66 (1H, m), 3,79-3,87 (4H, m), 4,20-4,25 (2H, m), 7,20 (2H, d, <math>J = 8,8</math> Hz), 7,55 (2H, d, <math>J = 8,8</math> Hz), 8,19 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,39 (1H, s), 8,45 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,57 (1H, s), 8,81 (1H, m), 9,60 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 407 (M+H)+</p>
57		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,29 (6H, t, <math>J = 7,1</math> Hz), 4,12-4,20 (4H, m), 4,55 (2H, d, <math>J = 10,1</math> Hz), 7,26 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 7,53 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 7,63 (9H, s ancho), 8,11 (1H, d, <math>J = 8,3</math> Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, <math>J = 8,3</math> Hz), 8,36 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,39 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 415 (M+H)+</p>

[Tabla 8]

58		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,39-1,50 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 3,40-3,65 (7H, m), 3,80-3,87 (4H, m), 4,14-4,22 (2H, m), 4,93 (1H, s ancho), 7,14 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,34 (1H, s ancho), 8,86 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,89 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 438 (M+H)+
59	 HCl	A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,15 (6H, d, $J = 9,0$ Hz), 3,63-3,69 (1H, m), 3,75 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,04 (1H, s ancho), 8,33 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,85-8,92 (2H, m), 9,53 (1H, s). EM (BAR) m/z: 352 (M+H)+
60		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,37 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,37 (1H, t, $J = 73,8$ Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,93 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,32 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,86 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,89 (1H, s), 9,52 (1H, s). EM (BAR) m/z: 316 (M+H)+
61		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,74-3,80 (2H, m), 4,09 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,92 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s). EM (BAR) m/z: 310 (M+H)+
62		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,74-3,80 (2H, m, $J = 5,5, 4,9$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,94 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 6,98 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 12,2, 2,4$ Hz), 7,49 (1H, s ancho), 7,58 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,98 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,82 (1H, s), 8,85 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 9,54 (1H, s). EM (BAR) m/z: 328 (M+H)+
63		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,19 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,87-3,95 (2H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,94 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s). EM (BAR) m/z: 324 (M+H)+

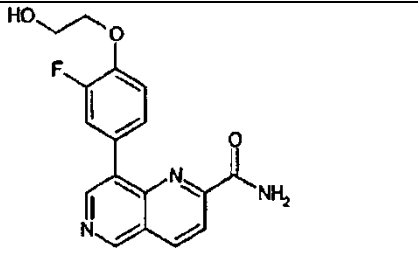
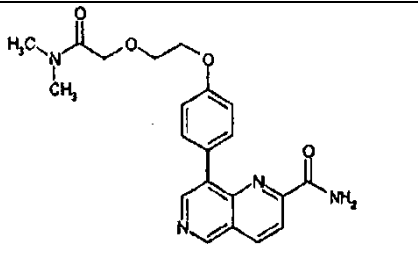
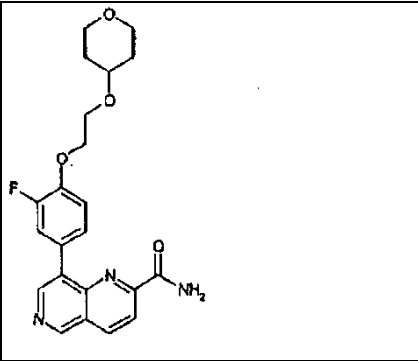
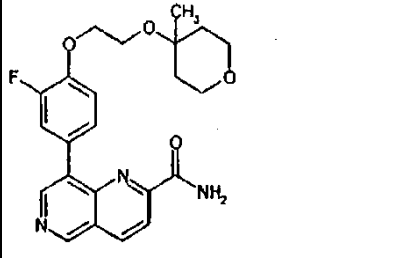
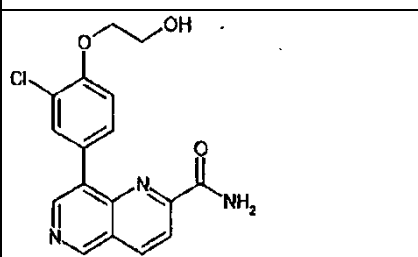
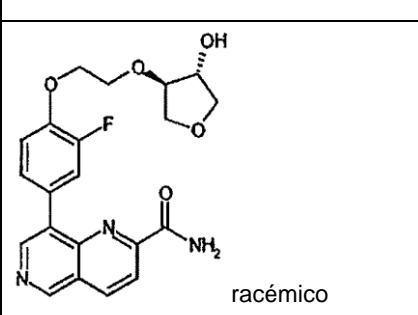
[Tabla 9]

64		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,27 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,49-3,54 (1H; m), 3,59-3,64 (1H, m), 4,50-4,57 (1H, m), 4,90-4,95 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 324 (M+H)+</p>
65		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,27 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,62 (2H, t, J = 4,8 Hz), 3,79 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 4,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 368 (M+H)+</p>
66		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,49-2,53 (4H, m), 2,72-2,78 (2H, m), 3,57-3,63 (4H, m), 4,16-4,23 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 379 (M+H)+</p>
67		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,50,3,56 (4H, m), 3,75-3,81 (2H, m), 4,19-4,21 (2H, m), 4,64-4,65 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 354 (M+H)+</p>
68		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,48-1,58 (1H, m), 1,88-1,98 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 3,36-3,50 (3H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,67-3,75 (2H, m), 3,76-3,81 (2H, m), 4,17-4,23 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 394 (M+H)+</p>
69		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,80 (3H, s), 3,20-3,27 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,79 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,20 (2H, t, J = 4,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,94 (1H, ancho s), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,47 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 395 (M+H),</p>

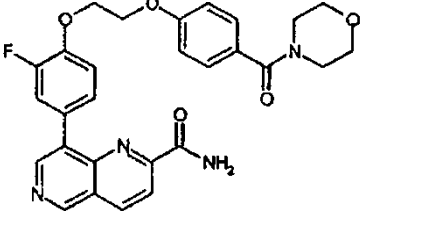
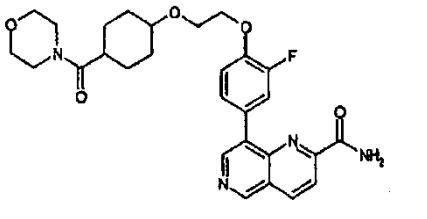
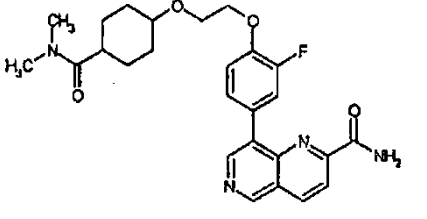
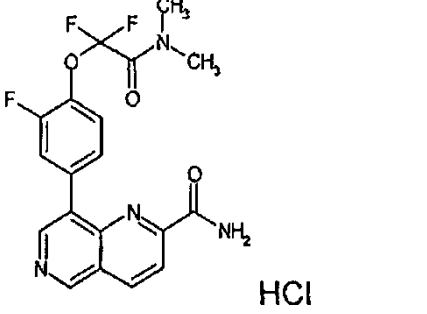
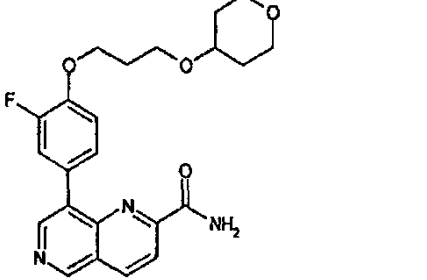
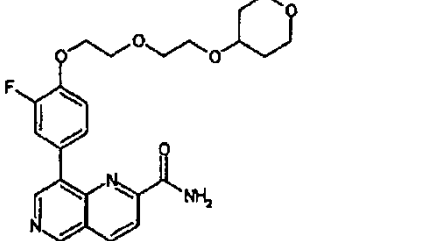
[Tabla 10]

70		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,96 (6H, s), 4,40-4,46 (4H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,03 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,86 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 457 (M+H)+
71 (menos polar)		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,45-1,59 (6H, m), 1,68-1,77 (2H, m), 3,40-3,46 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,76 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,18 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,39 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,14 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s). EM (BAR) m/z: 408 (M+H)+
72 (más polar)		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,14-1,29 (4H, m), 1,75-1,83 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,77 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,16 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,50 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s). EM (BAR) m/z: 408 (M+H)+
73		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,85 (6H, s), 4,26-4,32 (2H, m), 4,33-4,37 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 381 (M+H)+
74		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4,36-4,43 (4H, m), 7,06 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,03 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,86 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 420 (M+H)+
75		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,33-3,39 (4H, m), 3,48-3,60 (4H, m), 4,27-4,33 (2H, m), 4,36-4,44 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 423 (M+H)+

[Tabla 11]

76		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,76-3,83 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,95 (1H, s ancho), 7,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,59-7,70 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 7,99 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 328 (M+H)+</p>
77		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,82 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,18-4,27 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 395 (M+H)+</p>
78		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,39-1,48 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 3,57-3,66 (1H, m), 3,78-3,88 (4H, m), 4,28 (2H, t, J = 4,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s ancho), 7,77 (1H, dd, J = 12,7, 2,2 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 412 (M+H)+</p>
79		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,19 (3H, s), 1,46-1,56 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 3,50-3,57 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 4,25-4,31 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 426 (M+H)+</p>
80		A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,79-3,82 (2H, m), 4,19 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,86-4,97 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,79 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,89 (1H, s), 9,49 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 344 (M+H)+</p>
81	 racémico	B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,47-3,54 (1H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,78-3,89 (4H, m), 3,89-3,94 (1H, m), 4,14-4,19 (1H, m), 4,24-4,31 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,60-7,84 (1H, m), 7,66 (1H, s ancho), 7,78 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 7,99 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 414 (M+H)+.</p>

[Tabla 12]

82		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,44-3,55 (4H, m), 3,55-3,63 (4H, m), 4,43-4,46 (2H, m), 4,51-4,54 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, s ancho), 7,79 (1H, dd, J = 12,6, 2,3 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,89 (1H, s), 9,50 (1H, s),</p> <p>EM (BAR) m/z: 517 (M+H)+</p>
83		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,20-2,10 (8H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 3,37-3,67 (9H, m), 3,69-3,86 (2H, m), 4,21-4,31 (2H, m), 7,32-7,41 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s ancho), 7,72-7,79 (1H, m), 7,97 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,87 (1H, s), 9,47 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 523 (M+H)+</p>
84		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,21-2,11 (8H, m), 2,54-2,67 (1H, m), 2,79 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,61-3,85 (3H, m), 4,23-4,33 (2H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 7,59-7,64 (1H, m), 7,66 (1H, s ancho), 7,72-7,81 (1H, m), 7,98 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 481 (M+H)+</p>
85	 <p>HCl</p>	A	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,03 (3H, s), 3,31 (3H, s), 7,63-7,82 (3H, m), 7,97-8,03 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,96 (1H, s), 9,58 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 405 (M+H)+</p>
86		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,34-1,43 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 1,97-2,04 (2H, m), 3,28-3,32 (2H, m), 3,45-3,52 (1H, m), 3,58-3,63 (2H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,18-4,23 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, s ancho), 7,76 (1H, d, J = 12,8 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,87 (1H, s), 9,48 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 426 (M+H)+</p>
87		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,31,1,40 (2H, m), 1,78-1,85 (2H, m), 3,25-3,31 (2H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 3,55-3,64 (4H, m), 3,73-3,79 (2H, m), 3,80-3,84 (2H, m), 4,25-4,29 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,59-7,63 (1H, m), 7,65 (1H, s ancho), 7,76 (1H, dd, J = 12,8, 2,3 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,86 (1H, s), 9,48 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 456 (M+H)+</p>

[Tabla 13]

88		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,40-3,45 (4H, m), 3,51-3,59 (4H, m), 3,80-3,93 (2H, m), 4,25 (2H, s), 4,28-4,34 (2H, m), 7,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,59-7,64 (1H, m), 7,65 (1H, s ancho), 7,77 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 7,99 (1H, s ancho), 8,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,87 (1H, s), 9,48 (1H, s).  EM (BAR) m/z: 455 (M+H)+
89		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,62-2,67 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,88 (3H, s), 3,11-3,15 (4H, m), 4,28 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,61-7,68 (2H, m), 7,75-7,80 (1H, dd, J = 12,5, 1,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).  EM (BAR) m/z: 474 (M+H)+
90		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,16-2,25 (2H, m), 3,17-3,21 (4H, m), 3,27-3,31 (2H, m), 3,62-3,69 (4H, m), 4,28 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,61-7,69 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 12,7, 2,0 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,89 (1H, s), 9,49 (1H, s).  EM (BAR) m/z: 475 (M+H)+
91		A	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,93 (3H, s), 3,13-3,19 (2H, q, J = 5,7 Hz), 3,58 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,83 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,29 (2H, t, J = 4,5 Hz), 7,09 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,59-7,70 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J = 12,7, 2,0 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).  EM (BAR) m/z: 449 (M+H)+
92		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,09 (6H, s), 3,32 (2H, s), 3,82-3,87 (2H, m), 4,27-4,35 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,66 (1H, s ancho), 7,77 (1H, dd, J = 12,7, 1,2 Hz), 8,00 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s).  EM (BAR) m/z: 400 (M+H)+
93		B	RMN de $^1\text{H}$ (CDCl $_3$ ) $\delta$ : 1,82-2,01 (4H, m), 2,78 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 3,33-3,41 (2H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,89-3,94 (2H, m), 4,28-4,33 (2H, m), 5,69 (1H, s ancho), 5,69 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,57 (1H, dd, J = 12,2, 2,2 Hz), 7,73 (1H, s ancho), 8,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,86 (1H, s), 9,36 (1H, s).  EM (IE) m/z: 489 (M+H)+

[Tabla 14]

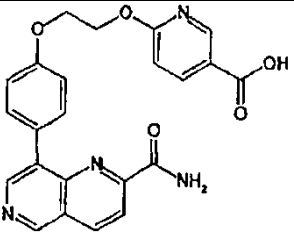
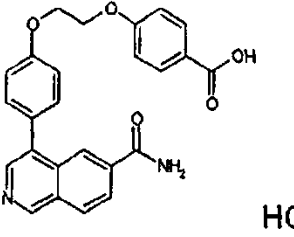
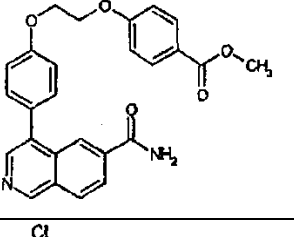
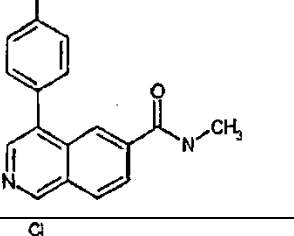
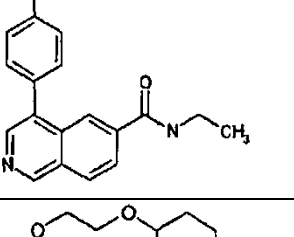
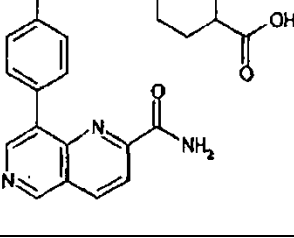
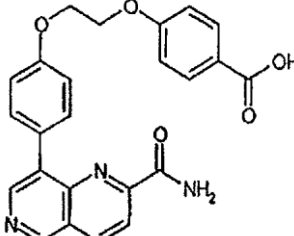
94		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0,37-0,50 (4H, m), 3,28-3,33 (1H, m), 3,57-3,64 (4H, m), 3,81 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,28 (2H, t, J = 4,6 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,60-7,65 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,75-7,81 (1H, dd, J 12,8, 1,8 Hz), 8,01 (1H, s), 8,30 (1H, d, J 8,7 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,88 (1H, s), 9,49 (1H, s). EM (BAR) m/z: 412 (M+H)+
95		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,84-2,04 (4H, m), 2,89 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,57-3,74 (6H, m), 4,22-4,35 (2H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,03 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 465 (M+H)+
96		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,81-1,91 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 3,41-3,73 (12H, m), 3,89-4,03 (2H, m), 4,21-4,30 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 507 (M+H)+
97		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,60-2,66 (4H, m), 2,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,10-3,16 (4H, m), 4,20 (2H, t, J = 5,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,85 (1H, s), 9,46 (1H, s). EM (BAR) m/z: 456 (M+H)+
98		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,15-2,24 (2H, m), 3,17-3,22 (4H, m), 3,263,31 (2H, m), 3,63-3,68 (4H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,85 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 457 (M+H)+
99		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,39-1,50 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 2,12-2,21 (2H, m), 2,99-3,07 (2H, m), 3,20-3,26 (2H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 4,15-4,22 (2H, m), 4,77-4,80 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, J = 7,7 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 471 (M+H)+



[Tabla 15]

100		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 1,56-1,72 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m),</p> <p>2,82 (6H, s), 2,94-3,03 (2H, m), 3,47-3,55 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 3,92 (2H, t, <math>J = 4,9</math> Hz), 4,31 (2H, t, <math>J = 4,9</math> Hz), 5,89 (1H, s ancho), 7,19 (1H, t, <math>J = 8,4</math> Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,55 (1H, dd, <math>J = 12,2, 2,2</math> Hz), 7,74 (1H, s ancho), 8,47 (1H, d, <math>J = 8,4</math> Hz), 8,55 (1H, d, <math>J = 8,4</math> Hz), 8,86 (1H, s), 9,35 (1H, s). EM (IE) m/z: 482 (M+H)+</p>
101		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 1,71-1,81 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,81 (6H, s), 3,11-3,19 (2H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 3,62-3,68 (1H, m), 3,91 (2H, t, <math>J = 4,8</math> Hz), 4,30 (2H, t, <math>J = 4,8</math> Hz), 5,74 (1H, s ancho), 7,17 (1H, t, <math>J = 8,5</math> Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,56 (1H, dd, <math>J = 12,3, 2,1</math> Hz), 7,75 (1H, s ancho), 8,48 (1H, d, <math>J = 8,4</math> Hz), 8,55 (1H, d, <math>J = 8,4</math> Hz), 8,86 (1H, s), 9,35 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 518 (M+H)+</p>
102		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{DMSO-D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,50-3,58 (4H, m), 3,81 (2H, m), 4,22 (2H, m), 4,63-4,65 (1H, m), 7,17 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 7,50 (2H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 7,61 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,37 (1H, s), 8,47 (1H, s), 9,37 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z 353 (M+H)+</p>
103		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{DMSO-D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,13-2,24 (2H, m), 3,19-3,20 (4H, m), 3,29 (2H, m), 3,65-3,66 (4H, m), 4,20-4,23 (2H, m), 7,17 (2H, d, <math>J = 8,8</math> Hz), 7,52 (2H, d, <math>J = 8,8</math> Hz), 7,62 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, <math>J = 8,5</math> Hz), 8,37 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,38 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z 456 (M+H)+</p>
104		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{DMSO-D}_6</math>) <math>\delta</math>: 4,46 (4H, s), 7,11 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,21 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,65 (1H, s ancho), 7,84 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,92 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,07 (1H, s ancho), 8,36 (1H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,91 (1H, s), 8,91 (1H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 9,60 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 430 (M+H)+</p> <p>HCl</p>
105		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (<math>\text{DMSO-D}_6</math>) <math>\delta</math>: 3,83 (3H, s), 4,44-4,48 (4H, m), 7,14 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,19 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 7,94 (2H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,30 (1H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,84 (1H, d, <math>J = 8,7</math> Hz), 8,86 (1H, s), 9,47 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 444 (M+H)+</p>

[Tabla 16]

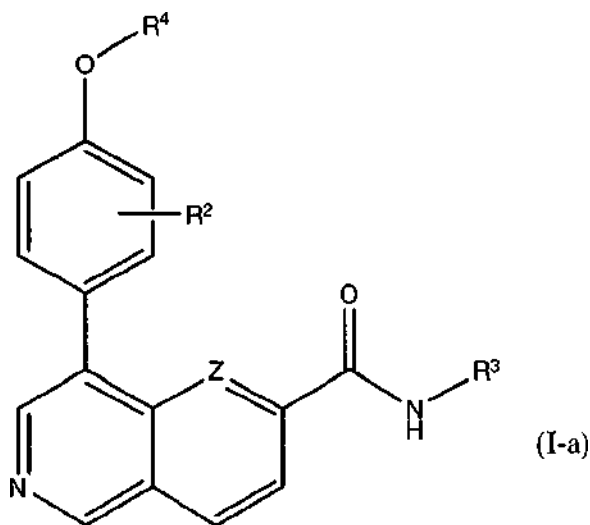
106		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4,46 (2H, t, J = 4,5 Hz), 4,73 (2H, t, J = 4,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,01 (1H, s ancho), 8,18 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,86 (1H, s), 9,47 (1H, s). EM (BAR) m/z: 431 (M+H)+
107	 HCl	B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4,45-4,51 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, s ancho), 7,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,37 (1H, s ancho), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,61 (1H, s), 9,68 (1H, s). EM (BAR) m/z 429 (M+H)+
108		B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 3,82 (3H, s), 4,46-4,49 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (1H, s ancho), 7,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,24 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,38 (1H, s). EM (BAR) m/z: 443 (M+H)+
109		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 2,80 (3H, d, J = 4,1 Hz), 7,62 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,66 (3H, d, J = 7,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,51 (1H, s), 8,68-8,74 (1H, m), 9,43 (1H, s). EM (BAR) m/z: 297 (M+H)+
110		C	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,12 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,27-3,32 (2H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, s), 8,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,51 (1H, s), 8,73-8,78 (1H, m), 9,43 (1H, s). EM (BAR) m/z: 311 (M+H)+
111	 HCl	B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 1,16-1,27 (2H, m), 1,31-1,42 (2H, m), 1,87-1,94 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,29-3,37 (1H, m), 3,78-3,82 (2H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,64 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,07 (1H, s ancho), 8,35 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,89 (1H, s), 8,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,58 (1H, s). EM (BAR) m/z: 436 (M+H)+
112	 sal NaCl	B	RMN de $^1\text{H}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 4,28-4,31 (2H, m), 4,33-4,37 (2H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, s ancho), 7,73 (4H, d, J = 8,7 Hz), 7,97 (1H, s ancho), 8,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,79 (1H, s), 9,40 (1H, s). EM (BAR) m/z: 452 (M+H)+

[Tabla 17]

113		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,40-7,48 (1H, m), 7,60-7,80 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,27 (1H, s ancho), 8,29-8,33 (2H, m), 8,52 (1H, s), 9,44 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 285 (M+H)+</p>
114		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,58-7,67 (3H, m), 7,82-7,86 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,27 (1H, s ancho), 8,28 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,52 (1H, s), 9,44 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 301 (M+H)+</p>
115		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 1,32 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,45-4,50 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, s ancho), 7,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, s ancho), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,38 (1H, s), 8,48 (1H, s), 9,38 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 457 (M+H)+</p>
116		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,20 (3H, s), 4,45-4,50 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (1H, s ancho), 7,75-7,77 (1H, m), 7,80-7,83 (3H, m), 8,02 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,86 (1H, s), 9,48 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 444 (M+H)+</p>
117		B	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 2,54 (3H, s), 4,44 (4H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, s ancho), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, s ancho), 8,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,92 (1H, s), 8,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,62 (1H, s).</p> <p>EM (BAR) m/z: 444 (M+H)+</p> <p>HCl</p>
118		C	<p>RMN de <math>^1\text{H}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 7,62 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,66 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, s ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,31 (1H, s), 8,51 (1H, s), 9,43 (1H, s).</p> <p>EM (IE) m/z: 282 (M)+</p>

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general (I-a) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.



en la que cada sustituyente se define de la siguiente manera:

- 5      $R^2$  representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes  $\alpha$ ,  
 $R^3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,  
 $Z$  representa -CH= o -N=, y  
 $R^4$  representa un grupo seleccionado de un grupo de sustituyentes  $\delta$ ,
- en el que
- 10    el grupo de sustituyentes  $\alpha$  incluye:
- un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo halógeno alcoxi C1-C6, un grupo alquilcarbonilo C1-C6, un grupo dialquilamino C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo fenoxi, un grupo alcocarbonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilo,
- 15    un grupo alquilamino C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- 20    un grupo tetrahidropiridinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo vinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- 25    un grupo halógeno alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\beta$ , y
- un grupo alcoxi C1-C6 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyente  $\beta$ ,

en los que

el grupo de sustituyentes  $\beta$  incluye:

- 5 un grupo hidroxilo, un grupo formilo, un grupo 2-tetrahidropiraniloxi, un grupo 3-tetrahidropiraniloxi, un grupo alquilcarbonilo C1-C6, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilo, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo 4-morfolinilcarboniloxi, un grupo 4-morfolinilsulfonilo, un grupo 4-piperidinilo, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarboniloxi C1-C6, un grupo éster dialquilfosfonato C1-C6, un grupo 2-tetrahidrofuranilo, un grupo 3-tetrahidrofuranilo, un grupo alquilcarbonilamino C1-C6, un grupo alquilsulfonilamino C1-C6,
- un grupo alquilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- 10 un grupo 4-tetrahidropiraniloxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo cicloalquiloxi de C3-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- 15 un grupo 4-piperidiniloxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo 1-piperidinilsulfonilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- 20 un grupo 3-tetrahidrofuraniloxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- un grupo piridilo opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de un grupo de sustituyentes  $\gamma$ ,
- en los que
- el grupo de sustituyentes  $\gamma$  incluye:
- 25 un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo dialquilaminosulfonilo C1-C6, un grupo 4-morfolinilcarbonilo, un grupo alquilsulfonilo C1-C6, un grupo alcóxicarbonilo C1-C6, un grupo alquilcarbonilamino C1-C6 y un grupo alquilsulfonilamino C1-C6, y
- el grupo de sustituyentes  $\delta$  incluye:
- 30 un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6, un grupo fenilo,
- un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido grupo con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ ,
- un grupo halógeno alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ , y
- 35 un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ .
2. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno, un grupo cloro o un grupo flúor.
3. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.
- 40 4. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^4$  es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:
- un grupo dialquilaminocarbonilo C1-C6,
- un grupo alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ , y

un grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con grupos seleccionados del grupo de sustituyentes  $\beta$ .

5. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que  $R^4$  es un grupo seleccionado del siguiente grupo de sustituyentes:

5 un grupo alquilo C1-C6, un grupo halógeno alquilo C1-C6, un grupo 2-hidroxi-etilo, un grupo 2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etilo y un grupo 2-(2-hidroxi-etoxi)etilo.

6. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto que tiene la fórmula general (I) es un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:

4-[4-(propan-2-iloxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

10 8-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

4-[4-(difluorometoxi)fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

15 N-metil-8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

N-metil-4-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida,

N-etil-8-[4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida,

8-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]fenil]-1,6-naftiridin-2-carboxamida, y

4-[4-[2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi]fenil]isoquinolin-6-carboxamida.

20 7. Un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la sal farmacológicamente aceptable es un clorhidrato.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como un ingrediente activo.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en promover la osteogénesis.

25 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en mejorar el metabolismo óseo.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.

30 13. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

14. Uso de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar osteoporosis.

35 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.

16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en mejorar el metabolismo óseo.

40 17. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con el metabolismo óseo.

18. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 17, en el que la enfermedad asociada con el metabolismo óseo es osteoporosis.