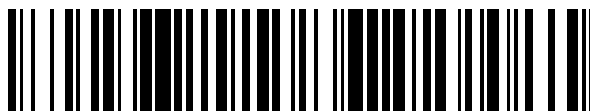


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 458 615**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08	(2006.01) A61K 31/4709	(2006.01)
A61K 31/4196	(2006.01) A61K 31/4725	(2006.01)
A61K 31/422	(2006.01) A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01) A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01) A61K 31/519	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/433	(2006.01) A61P 1/04	(2006.01)
A61K 31/438	(2006.01) A61P 11/06	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/454	(2006.01) A61P 17/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2007** **E 07708069 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014** **EP 1988083**

54 Título: **Derivado de triazol**

30 Prioridad:

03.02.2006 JP 2006027799

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

06.05.2014

73 Titular/es:

TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP

72 Inventor/es:

ONO, NAOYA;
TAKAYAMA, TETSUO;
SHIOZAWA, FUMIYASU;
KATAKAI, HIRONORI;
YABUUCHI, TETSUYA;
OTA, TOMOMI;
YAGI, MAKOTO y
SATO, MASAKAZU

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 458 615 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de triazol

5 Campo de la técnica

La presente invención se refiere a derivados de triazol novedosos que tienen un efecto inhibitor en la unión entre esfingosina-1-fosfato que tiene diversas acciones fisiológicas y su receptor Edg-1 (receptor de gen de diferenciación endotelial de tipo 1, S1P1). La presente invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como principios activos, y productos intermedios sintéticos para estos compuestos.

Antecedentes de la técnica

La esfingosina-1-fosfato (a la que se hace referencia en lo sucesivo en el presente documento como "S1P") es un lípido fisiológicamente activo que se genera cuando se metabolizan esfingolípidos (tipificados por esfingomielina) en células. Se sabe que S1P tiene una amplia diversidad de acciones tales como inducción de diferenciación celular, estimulación del crecimiento celular, inhibición de la motilidad celular e inhibición de apoptosis, y también se sabe que muestra acciones fisiológicas tales como angiogénesis, inducción de bradicardia, activación de células inflamatorias y activación de plaquetas (Documento no de patente 1).

Como receptores de S1P, se han notificado los siguientes 5 subtipos: Edg-1 (S1P1), Edg-3 (S1P3), Edg-5 (S1P2), Edg-6 (S1P4) y Edg-8 (S1P5) (Documento no de patente 2).

De entre estos subtipos, Edg-1 (S1P1) se expresa en gran medida en inmunocitos (por ejemplo, células T, células dendríticas) y células endoteliales vasculares, lo que sugiere que Edg-1 contribuye profundamente a la migración de células T estimulada por S1P (Documento no de patente 3), migración de mastocitos (Documento no de patente 4), salida de células T y B de órganos linfoides (Documento no de patente 5) y angiogénesis (Documento no de patente 6), y está implicado en enfermedades autoinmunitarias tales como enfermedad de Crohn, colitis irritable, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, así como otras enfermedades tales como artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo después de trasplante de órganos, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis, degeneración macular relacionada con la edad, etc.

Por lo tanto, los ligandos para Edg-1 (S1P1) serían efectivos para el tratamiento o la prevención de estas enfermedades.

Los ligandos de Bdg-1 (S1P1) anteriormente conocidos incluyen determinados tipos de derivados de tiofeno (Documento no de patente 7), derivados de ácido fosfórico (Documentos de Patente 1 y 2, Documentos no de patente 8 y 9) y derivados de tiazolidina (Documento de Patente 3), derivados de ácido carboxílico (Documentos de Patente 4, 5, 6 y 8, Documentos no de patente 10 y 11), derivados que contienen grupo amino (Documento de Patente 7), y derivados de pirrol (Documento de Patente 9).

Documento de Patente 1: WO2002-18395

Documento de Patente 2: JP 2003-137894 A

Documento de Patente 3: JP 2002-332278 A

Documento de Patente 4: WO2002-092068

Documento de Patente 5: WO2003-105771

Documento de Patente 6: WO2004-058149

Documento de Patente 7: WO2004-103279

Documento de Patente 8: WO2005-058848

Documento de Patente 9: WO2005-123677

Documento no de patente 1: J Biol Chem. 2004, 279: 20555, FASEB J 2002, 16: 625, Proceedings of the Japanese Society for Immunology 2003, 33: 2-J-W30-20-P

Documento no de patente 2: Pharmacol Res 2003, 47: 401

Documento no de patente 3: FASEB J 2002, 16:1874

Documento no de patente 4: J Exp Med 2004, 199: 959

Documento no de patente 5: Nature 2004, 427: 355

Documento no de patente 6: J Clin Invest 2000, 106: 951, Biocchim Biophys Acta 2002, 1582: 222

Documento no de patente 7: J Biol Chem 2004, 279: 13839

Documento no de patente 8: Bioorg Med Chem Lett 2003, 13: 3401

Documento no de patente 9: J Med Chem. 2004, 47: 6662

Documento no de patente 10: J Med Chem. 2005, 48: 6169

Documento no de patente 11: J Biol Chem. 2005; 280: 9833

Divulgación de la invención**Problemas a solucionar por la invención**

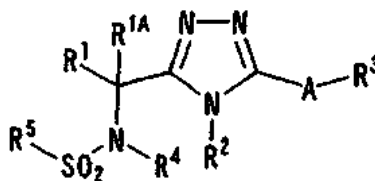
- 5 La presente invención tiene como un objeto la provisión de un compuesto con una nueva estructura de esqueleto, ese compuesto tiene una acción de inhibición de la unión entre S1P y su receptor Edg-1 (S1P₁) y es útil como un producto farmacéutico.

Medios para solucionar los problemas

- 10 Los inventores de la presente invención han realizado estudios diligentes en un intento de encontrar compuestos de ligando para Edg-1 (S1P₁). Como resultado, estos han descubierto que el objeto se obtiene con un derivado de triazol de Fórmula (I) en lo sucesivo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (una característica es que R³ en la fórmula es un grupo arilo opcionalmente sustituido). Este descubrimiento ha conducido a la realización de la
- 15 presente invención. El derivado de triazol de Fórmula (I) en lo sucesivo con esta característica es un compuesto completamente nuevo. A pesar de que están disponibles en el mercado, de Bionet, compuestos que tienen un grupo alquilo que se corresponde con R³ de la Fórmula (I) como reactivos, estos difieren en cuanto a su estructura con respecto a la del compuesto de la solicitud objeto, y no ha conocido en absoluto el uso farmacéutico de los compuestos de Bionet.

- 20 Lo siguiente son realizaciones de los derivados de triazol de Fórmula (I) y compuestos de Fórmula (II), que son productos intermedios de los derivados de triazol (en lo sucesivo en el presente documento, se hará referencia a la totalidad de los mismos como "compuestos de la presente invención").

- 25 1. Un compuesto representado por la Fórmula (I)

[Fórmula 1]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A representa:

- 30 un átomo de oxígeno,
un átomo de azufre,
un grupo representado por la Fórmula -SO-,
un grupo representado por la Fórmula -SO₂-,
35 un grupo representado por la Fórmula -CH₂-, o
un grupo representado por la Fórmula -NR⁶-, donde R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;
R¹ representa:

- 40 un átomo de hidrógeno,
un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo,
un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
45 un grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o
un grupo fenilo;

R^{1A} representa un átomo de hidrógeno;

R² representa:

- 50 un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
un grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o
un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

- 55 R⁴ representa:

un átomo de hidrógeno, o
un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁵ representa:

(i) un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,
(ii) un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
un grupo fenilo,
un grupo naftilo,
un grupo piridilo, y
un grupo fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

(iii) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
(iv) un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
(v) un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo,
(vi) un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
(vii) un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo, o
(viii) un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido,

un grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático parcialmente saturado opcionalmente sustituido;

R³ representa:

un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido,
un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido o
un grupo heterocíclico aromático parcialmente saturado opcionalmente sustituido;

con la condición de que compuestos de la fórmula (I) con R¹ = átomo de hidrógeno,
R^{1A} = átomo de hidrógeno, R² = átomo de hidrógeno, -A-R³ = -NH-Fenilo,
R⁴ = átomo de hidrógeno y R⁵ = p-metilfenilo estén excluidos.

2. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un átomo de oxígeno o un grupo representado por la Fórmula -NR⁶.

3. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un átomo de oxígeno.

4. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un grupo representado por la Fórmula -NH-.

5. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R¹ es un grupo metilo o un grupo etilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R⁴ es un átomo de hidrógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

8. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R² es un grupo etilo o un grupo ciclopropilo.

9. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo hidrocarburo aromático se selecciona de entre un grupo fenilo, un grupo naftilo, o un grupo antrilo.

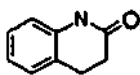
10. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado se selecciona de entre un grupo tetrahidronaftilo o un grupo indanilo.

11. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo heterocíclico aromático es un grupo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico que contiene 2 - 13 átomos de carbono y que tiene 1 - 6 heteroátomos.

12. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo heterocíclico aromático se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo tienilo, un grupo furanilo, un grupo pirrolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo indolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzotiadiazolilo y un grupo pirazolopirimidinilo.

13. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado es un anillo heterocíclico obtenido por saturación parcial de un grupo heterocíclico aromático policíclico.

14. El compuesto de la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo dihidroquinolinonilo:



un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo dihidrobenzodioxepinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzoxazolilo y un grupo dihidrobenzoxazinilo.

15. El compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 y 9 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde en un caso en el que el grupo hidrocarburo aromático, el grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado, el grupo heterocíclico aromático, o el anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado está sustituido, el sustituyente o sustituyentes son 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo sulfamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxycarboniletilo, un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, un grupo alquilamino que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene 2 - 12 átomos de carbono, o un grupo morfolino), un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo cianoetoxi,

un grupo alquenilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono, un grupo alcanilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono, un grupo trifluoroacetilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcanilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono),

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo pirazolilo, un grupo 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilo, un grupo metilpirimidinilo, un grupo 2-metilsulfanilpirimidin-4-ilo, un grupo isoxazol-5-ilo, un grupo 5-trifluorometil-isooxazol-3-ilo, un grupo piridiloxi, un grupo piridinacarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, un grupo triazolilo, un grupo alquiltio que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo bencenosulfonilo, un grupo pirrolidinasulfonilo, un grupo morfolinilsulfonilo, un grupo 4- piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo morfolino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo piperazino sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo dimetilamino, o un grupo representado por la Fórmula -NR⁷R⁸, donde cada uno de R⁷ y R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo dimetilamino), un grupo alcanilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 4 átomos de carbono, un grupo morfolinocarbonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, o un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, o R⁷ y R⁸ opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que R⁷ y R⁸ están unidos, un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros, anillo que está opcionalmente sustituido con un grupo dimetilenodioxi, un grupo oxo, o un grupo hidroxilo, un grupo metoxietilureido, un grupo piridiletotoxicarbonilamino.

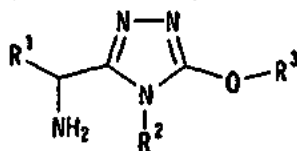
16. Una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 - 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. La preparación farmacéutica de la realización 16, que es para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tal como enfermedad de Crohn, colitis de hipersensibilidad, síndrome de Sjogren, esclerosis

múltiple y lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo de transplante de órganos, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis o degeneración macular relacionada con la edad.

18. Un compuesto representado por la fórmula

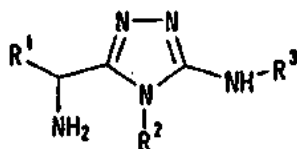
[Fórmula 2]



o una sal del mismo, donde
R¹, R² y R³ se definen en la realización 1.

19. Un compuesto representado por la fórmula

[Fórmula 3]



o una sal del mismo, donde R¹, R² y R³ se definen en la realización 1.

20. El compuesto de la realización 18 o 19, o una sal del mismo, donde R² es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

21. El compuesto de la realización 18 o 19, o una sal del mismo, donde R² es un grupo etilo o un grupo ciclopropilo.

22. El compuesto de una cualquiera de la realización 18 a 21, o una sal del mismo, donde R¹ es un grupo metilo o un grupo etilo.

La presente invención se describe con detalle tal como sigue.

El término "átomo de halógeno" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

El término "grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo y un grupo n-hexilo.

El término "grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

El término "grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado que contiene 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo vinilo, un grupo alilo, un grupo 1-propenilo, un grupo isopropenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1,3-butadienilo, un grupo 2-metilalilo, un grupo 2-metil-propenilo, un grupo 2-pentenilo y un grupo 3-metil-but-2-enilo.

El término "grupo alquino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado que contiene 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo etinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 1-metil-prop-2-inilo, un grupo 2-pentinilo y un grupo 4-pentinilo.

El término "grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi.

El término "grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un

grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo n-octilo y un grupo n-hexadecilo.

- 5 El término “grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un grupo alquiltio lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo pentiltio y un grupo hexiltio.

- 10 El término “grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo propano-2- sulfonilo y un grupo hexanosulfonilo.

- 15 El término “grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono” se refiere a un grupo alcoxicarbonilo lineal o ramificado que contiene 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen grupo alcanóilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo y un grupo t-butoxicarbonilo, así como un grupo octiloxicarbonilo.

- 20 El término “grupo alcanóilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono” se refiere a un grupo alcanóilo lineal o ramificado que contiene 2 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo acetilo, un grupo propanoílo, un grupo butanoílo y un grupo hexanoílo.

- 25 El término “grupo alcanóilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono” se refiere a un grupo alcanóilo lineal o ramificado que contiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propanoílo y un grupo butanoílo.

- 30 Se pretende que la expresión “grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene de 1 a 6 átomos de carbono” incluya, por ejemplo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo isopropilamino, un grupo hexilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dimetilamino, un grupo diisopropilamino y un grupo dihexilamino.

- 35 Se pretende que la expresión “grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene de 1 a 6 átomos de carbono” incluya, por ejemplo, un grupo sulfamoílo, un grupo dimetilaminosulfonilo y un grupo dietilaminosulfonilo.

- 40 Se pretende que la expresión “grupo carbamoílo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono” incluya un grupo carbamoílo, un grupo metilcarbamoílo, un grupo etilcarbamoílo y un grupo propilcarbamoílo.

- 45 La expresión “grupo piperazino que puede estar sustituido” o “grupo piperazino opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo piperazino que puede estar sustituido (preferiblemente en su átomo de nitrógeno) con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (donde dicho grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo amino que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo morfolino, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono), un grupo formilo, un grupo alcanóilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono, un grupo carbamoílo que puede estar sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 4 átomos de carbono, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 6 átomos de carbono y un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos incluyen un grupo piperazino, un grupo metilpiperazino, un grupo isopropilpiperazino, un grupo dimetilaminoetilpiperazino y un grupo acetilpiperazino.

- 50 El término “grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y que tiene un átomo o átomos de nitrógeno como un átomo o átomos de anillo” significa un grupo hidrocarburo saturado monocíclico de 3 a 9 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de formación de anillo y sustituido en un átomo de carbono de anillo. Los ejemplos del grupo hidrocarburo saturado monocíclico incluyen grupos aziridinilo, grupos azetidínilo, grupos pirrolidinilo, y grupos piperidinilo (por ejemplo, grupos 4-piperidinilo).

- 55 El término “grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno” se refiere a un anillo insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 3 átomos de nitrógeno como sus miembros de anillo. Los ejemplos incluyen un grupo pirrolilo (por ejemplo, un grupo pirrol-1-ilo), un grupo imidazol-1-ilo (por ejemplo, un grupo imidazolilo), un grupo pirazolilo, un grupo triazol-4-ilo (por ejemplo, un grupo [1,2,4]triazol-4-ilo) y un grupo piridilo.

- 60 Se pretende que el anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros formado por R^A y R^B junto con el átomo de nitrógeno con el que R^A y R^B están unidos incluya un grupo aziridinilo, un grupo azetidínilo y un grupo pirrolidinilo.

- 65 Se pretende que el anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros formado por R^7 y R^8 (o R^C y R^D) junto con el átomo de nitrógeno con el que R^7 y R^8 (o R^C y R^D) están unidos incluya un grupo aziridinilo, un grupo azetidínilo, un

grupo pirrolidinilo y un grupo piperidinilo.

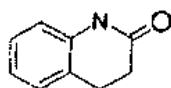
El término “grupo arilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, un grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado, un grupo heterocíclico aromático, o un anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado. El grupo hidrocarburo aromático se refiere a, por ejemplo, un grupo hidrocarburo aromático que contiene 6 - 14 átomos de carbono, incluyendo un grupo fenilo, un grupo naftilo y un grupo antrilo.

El grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado se refiere a un grupo obtenido por saturación parcial de un grupo hidrocarburo aromático policíclico que tiene 6 - 14 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo tetrahidronaftilo y un grupo indanilo.

El grupo heterocíclico aromático se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico que contiene 2 - 13 átomos de carbono y que tiene 1 - 6 heteroátomos (por ejemplo, oxígeno, azufre y / o átomos de nitrógeno). Los ejemplos incluyen un grupo tienilo, un grupo furanilo, un grupo pirrolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo indolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo quinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzotiadiazolilo y un grupo pirazolopirimidinilo (por ejemplo, un grupo 5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo).

El anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado se refiere a un anillo heterocíclico obtenido por saturación parcial de un grupo heterocíclico aromático policíclico. Un anillo heterocíclico de este tipo puede estar sustituido con un grupo oxo. Los ejemplos incluyen un grupo dihidroquinolinonilo:

[Fórmula 3]



un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo dihidrobenzodioxepinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzoxazolilo y un grupo dihidrobenzoxazinilo.

En un caso en el que dicho grupo arilo está sustituido, los sustituyentes para el grupo arilo incluyen los que se enumeran en lo sucesivo y el grupo arilo puede estar sustituido con 1 a 5 de estos sustituyentes:

un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo sulfamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxicarboniletilo, un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, un grupo alquilamino que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene 2 - 12 átomos de carbono, o un grupo morfolino), un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo cianoetoxi,

un grupo alquenilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono, un grupo alcanilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono, un grupo trifluoroacetilo, un grupo alcoxicarbonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono,

un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcanilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono),

un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono,

un grupo pirazolilo, un grupo 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilo, un grupo metilpirimidinilo, un grupo 2-metilsulfanilpirimidin-4-ilo, un grupo oxazolilo (por ejemplo, un grupo oxazol-5-ilo), un grupo isooxazol-5-ilo, un grupo 5-trifluorometilisooxazol-3-ilo, un grupo piridiloxi (por ejemplo, un grupo 4-piridiloxi), un grupo piridinacarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo pirrolilo (por ejemplo, un grupo pirrol-1-ilo), un grupo imidazolilo (por ejemplo, un grupo imidazol-1-ilo), un grupo tiazolilo, un grupo [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, un grupo triazolilo (por ejemplo, un grupo [1,2,4]triazol-4-ilo), un grupo alquiltio que tiene 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo metiltio), un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo metanosulfonilo), un grupo bencenosulfonilo, un grupo pirrolidinasulfonilo, un grupo morfolinilsulfonilo, un grupo 4-piperidinilo

opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo morfolino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo piperazino sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y

sustituido con un grupo dimetilamino, o un grupo representado por la Fórmula -NR⁷R⁸, donde cada uno de R⁷ y R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo dimetilamino), un grupo alcanilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 4 átomos de carbono, un grupo morfolinocarbonilo, un grupo

dimetilaminosulfonilo, o un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, o R^7 y R^8 opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que R^7 y R^8 están unidos, un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros, anillo que está opcionalmente sustituido con un grupo dimetilenodioxi, un grupo oxo, o un grupo hidroxilo, (por ejemplo, grupos acetamida, grupos dimetilamino, grupos metilureido, grupos butilureido, grupos trimetilureido, morfolinilcarbonilamino), un grupo metoxietilureido, un grupo piridiletotoxicarbonilamino.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal con un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, amonio o un alquilamonio, o una sal con un ácido mineral o un ácido orgánico. Los ejemplos incluyen una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio, una sal de amonio, una sal de aluminio, una sal de trietilamonio, una sal de acetato, una sal de propionato, una sal de butirato, una sal de formiato, una sal de trifluoroacetato, una sal de maleato, una sal de tartrato, una sal de citrato, una sal de estearato, una sal de succinato, una sal de etilsuccinato, una sal de lactobionato, una sal de gluconato, una sal de glucoheptato, una sal de benzoato, una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato, una sal de 2-hidroxietanosulfonato, una sal de bencenosulfonato, una sal de paratoluenosulfonato, una sal de sulfato, una sal de malato, una sal de aspartato, una sal de glutamato, una sal de adipato, una sal con cisteína, una sal con N-acetilcisteína, una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de fosfato, una sal de sulfato, una sal de yodhidrato, una sal de nicotinato, una sal de oxalato, una sal de picrate, una sal de tiocianato, una sal de undecanoato, una sal con un polímero de acrilato, y una sal con un polímero de carboxivinilo.

Los compuestos de la presente invención pueden tener estereoisómeros que incluyan isómeros ópticos, diaestereoisómeros e isómeros geométricos. La totalidad de estos estereoisómeros y mezclas de los mismos también caen dentro del alcance de la presente invención. Algunos de los compuestos y productos intermedios de la presente invención también pueden existir, por ejemplo, como tautómeros de cetoenol.

Tal como se muestra en el Ejemplo de Prueba en lo sucesivo, los compuestos de la presente invención muestran una actividad intensa en una acción de inhibición de la unión entre S1P y su receptor, Edg-1 (S1P1). Por lo tanto, se espera que los compuestos tengan efectos preventivos o terapéuticos sobre enfermedades autoinmunitarias, tal como enfermedad de Crohn, colitis de hipersensibilidad, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, y enfermedades tales como artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo de trasplante de órganos, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis y degeneración macular relacionada con la edad.

Se describen tal como sigue realizaciones preferidas del compuesto de la presente invención.

Un ejemplo preferido de A es un átomo de oxígeno o $-NR^6$ (se prefiere que R^6 sea hidrógeno). Un ejemplo más preferido de A es un átomo de oxígeno.

Un ejemplo preferido de R^1 es un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo bencilo. Más preferido es un grupo metilo, un grupo etilo, o un grupo bencilo, e incluso más preferido es un grupo metilo.

R^{1A} es un átomo de hidrógeno.

Ejemplos preferidos de R^2 son un grupo etilo y un grupo ciclopropilo.

Un ejemplo preferido de R^4 es un átomo de hidrógeno.

En una realización preferidas, R^3 es: un grupo fenilo opcionalmente sustituido; un grupo 2-naftilo (el grupo naftilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono); un grupo 3-pirazolilo (el grupo pirazolilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo trifluorometilo, y un átomo de halógeno); o un grupo 5-benzotiazolilo, un grupo 5-benzotiadiazolilo, un grupo 7-dihidroquinolinonilo, un grupo 7-isoquinolinilo, un grupo 7-quinolinilo, un grupo 3-piridilo, o un grupo indolilo (preferiblemente un grupo 6-indolilo), cada uno opcionalmente sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo).

El "grupo fenilo opcionalmente sustituido" en la realización preferida de R^3 incluye grupos fenilo no sustituidos y grupos fenilo sustituidos (A)-(C) en lo sucesivo:

(A) un grupo fenilo sustituido en la posición 4 con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 4 átomos de carbono, un grupo morfolino y un grupo fenilo), un átomo de halógeno, un grupo trifluorometoxi, un grupo fenoxi, un grupo fenilo, un grupo 1-pirrolilo, y $-NR^A R^B$ (R^A y R^B son grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 6 átomos de carbono, o R^A y R^B opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que R^A y R^B están unidos, un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 5 miembros),

un grupo fenilo sustituido en la posición 4 que está opcionalmente sustituido además en la posición 3 con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono;

(B) un grupo fenilo sustituido en la posición 3 con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 4 átomos de carbono, un grupo morfolino y un grupo fenilo), un grupo fenilo sustituido en la posición 3 que está opcionalmente sustituido además con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 6 átomos de carbono, o está opcionalmente sustituido además en la posición 4 con un átomo de halógeno; y

(C) un grupo fenilo sustituido en la posición 3 con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en grupos que contienen nitrógeno (i)-(v) en lo sucesivo y, en algunos casos, opcionalmente sustituido además en la posición 4 con un átomo de halógeno, grupos que contienen nitrógeno que preferiblemente tienen un nitrógeno terciario y están unidos al grupo fenilo en un átomo de nitrógeno:

(i) un grupo hidrocarburo saturado monocíclico que tiene 2 - 7 átomos de carbono, que tiene un átomo o átomos de nitrógeno como un átomo o átomos de anillo, y sustituido con un grupo fenilo en un átomo de carbono (el grupo hidrocarburo saturado está opcionalmente sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 6 átomos de carbono) (por ejemplo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 6 átomos de carbono, tales como un grupo 4-piperidinilo);

(ii) un grupo hidrocarburo insaturado monocíclico que contiene nitrógeno (por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo);

(iii) un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 6 átomos de carbono, tales como un grupo morfolino;

(iv) un grupo piperazino opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo piperazino opcionalmente sustituido (preferiblemente en un átomo de nitrógeno que constituye un anillo) con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 4 átomos de carbono y un grupo morfolino) y un grupo alcanóilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono); y

(v) Fórmula $-NR^7R^8$, en la que cada uno de R^7 y R^8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo morfolino, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono), un grupo alcanóilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 4 átomos de carbono, un grupo morfolinocarbonilo, un grupo aminosulfonilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 6 átomos de carbono, o un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, o R^7 y R^8 opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que R^7 y R^8 están unidos, un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros, anillo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo dimetilenodioxi, un grupo oxo y un grupo hidroxilo.

Se prefiere que la Fórmula $-NR^7R^8$ en el artículo (v) en lo que antecede sea $-NR^C R^D$ tal como se define en lo sucesivo.

Cada uno de R^C y R^D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo cada uno de los cuales tiene 1 - 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi que tiene 1 - 4 átomos de carbono), un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo aminocarbonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, o un grupo metilsulfonilo, o R^C y R^D opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que R^C y R^D están unidos, un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros, anillo que está opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo dimetilenodioxi, un grupo oxo y un grupo hidroxilo.

En una realización especialmente preferida, R^3 es un grupo fenilo sustituido en la posición 4 con un átomo de flúor o un átomo de cloro, un grupo 6-indolilo, y grupos que contienen nitrógeno (i), (iv), y (v) que se muestran en el artículo (C) en lo que antecede, un grupo fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado de entre el grupo anterior que está opcionalmente sustituido además en la posición 4 con un átomo de halógeno.

En una realización preferida, R^5 es: un grupo alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono (preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono; un grupo alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono (preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo naftilo; un grupo alquenilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono (preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo fenilo; un grupo fenilo o un grupo naftilo (preferiblemente grupo 2-naftilo) cada uno opcionalmente sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometoxi, un grupo

difluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenoilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo alcanilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono, un grupo alcocarbonilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono y un grupo ciano; un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un grupo metoxicarbonilo; un grupo furanilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo trifluorometilo, y un átomo de halógeno; un grupo tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo trifluorometilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxazolilo, y un átomo de halógeno; o un grupo benzotienilo (preferiblemente un grupo 2-benzotienilo), un grupo fenilo condensado con un anillo de hidrocarburo saturado de 5 a 7 miembros que puede contener uno o dos átomos de oxígeno como átomos de formación de anillo (por ejemplo, un grupo dihidrobenzodioxepinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo indanilo), un grupo tiadiazolilo, un grupo benzoxadiazolilo, o un grupo benzotiadiazolilo (preferiblemente grupos 5-benzotiadiazolilo), cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un átomo de halógeno.

En una realización preferida de R^5 , ejemplos del "grupo fenilo que está opcionalmente sustituido" incluyen un grupo fenilo no sustituido, un grupo fenilo sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metoxi), y un átomo de halógeno y un grupo fenilo sustituido en la posición o bien 3 o bien 4 o ambas y sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metoxi), un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenoilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilsulfonilo), un grupo metoxicarbonilo, un grupo acetilo y un grupo ciano, preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo metilo y un grupo metoxi, y más preferiblemente un átomo de halógeno.

En una realización preferida de R^5 , un ejemplo del "grupo naftilo que está opcionalmente sustituido" es un grupo naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes (preferiblemente 1 - 3 sustituyentes) seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo ciano y un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilsulfonilo). Más preferiblemente, este es un grupo naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un grupo ciano. Los ejemplos en un caso de un grupo 2-naftilo incluyen un grupo 2-naftilo no sustituido y un grupo 2-naftilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (sustituido en cualquier posición, preferiblemente en la posición 5, 7 y / u 8) y otros sustituyentes (sustituidos en la posición 5, 7 y / u 8). Los ejemplos en un caso de un grupo 1-naftilo incluyen un grupo 1-naftilo no sustituido y un grupo 1-naftilo sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (sustituido en cualquier posición) y otros sustituyentes, preferiblemente un átomo de halógeno (sustituido preferiblemente en la posición 4).

En una realización especialmente preferida, R^5 es un grupo fenilo sustituido en las posiciones 3 y 4 con un átomo de halógeno, un grupo 2-naftilo no sustituido y un grupo 2-naftilo sustituido en la posición 5, 7 y / u 8 con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un grupo ciano.

Lo siguiente son combinaciones de R^3 y R^5 que son especialmente preferidas. En un caso en el que R^3 es un grupo fenilo sustituido en la posición 4 con un átomo de flúor o un átomo de cloro, R^5 es: un grupo alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono (preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo naftilo; un grupo alquenoilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono (preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo fenilo; un grupo fenilo sustituido (por ejemplo, un grupo fenilo sustituido con 1 - 5 grupos metilo, un grupo fenilo sustituido en la posición o bien 3 o bien 4 o ambas y sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo), un átomo de halógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo alquenoilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo vinilo), un grupo metoxicarbonilo, un grupo acetilo y un grupo ciano; un grupo benzotienilo; un grupo naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo ciano y un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilsulfonilo); un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo metilo y un grupo metoxicarbonilo; un grupo tienilo sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo); un grupo benzodioxolilo; un grupo dihidrobenzodioxinilo; un

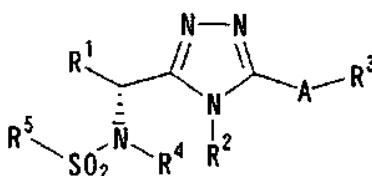
grupo dihidrobenzofuranilo; un grupo tetrahidronaftilo; un grupo indanilo; o un grupo benzotiadiazolilo (preferiblemente un grupo 5-benzotiadiazolilo).

En un caso en el que R^3 es un grupo 6-indolilo, R^5 es: un grupo alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono (preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo naftilo; un grupo alqueno que tiene 2 - 8 átomos de carbono (preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo fenilo; un grupo fenilo que está opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo fenilo no sustituido, un grupo fenilo sustituido con 1 - 5 grupos metilo, un grupo fenilo sustituido en la posición 3 o bien 4 o ambas y sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo), un átomo de halógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo alqueno que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo vinilo), un grupo metoxycarbonilo, un grupo acetilo y un grupo ciano); un grupo benzotienilo; un grupo naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo ciano y un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilsulfonilo); un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un grupo metoxycarbonilo; o un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo indanilo, o un grupo benzotiadiazolilo (preferiblemente, un grupo 5-benzotiadiazolilo), cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un átomo de halógeno.

En un caso en el que R^3 es de la realización que se muestra en el artículo (C) en lo que antecede, R^5 es: un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono; un grupo alquilo que tiene 1 - 10 átomos de carbono (preferiblemente 1 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo naftilo; un grupo alqueno que tiene 2 - 8 átomos de carbono (preferiblemente 2 - 6 átomos de carbono) y sustituido con un grupo fenilo; un grupo fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo fenilo no sustituido, un grupo fenilo sustituido con 1 - 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un átomo de halógeno, un grupo fenilo sustituido en la posición 3 o 4 o ambas y sustituido con 1 - 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo metoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometilo, un grupo alqueno que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilsulfonilo), un grupo metoxycarbonilo, un grupo acetilo y un grupo ciano; un grupo naftilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo ciano y un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilsulfonilo); un grupo pirrolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un grupo metoxycarbonilo; un grupo tienilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo trifluorometilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxazolilo, y un átomo de halógeno; un grupo furanilo opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo), un grupo trifluorometilo, y un átomo de halógeno; o un grupo benzotienilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo tetrahidronaftilo, un grupo indanilo, un grupo tiadiazolilo (preferiblemente un grupo 5-tiadiazolilo), un grupo benzoxadiazolilo, o un grupo benzotiadiazolilo (preferiblemente un grupo 5-benzotiadiazolilo), cada uno opcionalmente sustituido con un sustituyente o sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (preferiblemente un grupo metilo) y un átomo de halógeno.

Un compuesto ópticamente activo preferido del presente compuesto que tiene R^{1A} que es un átomo de hidrógeno tiene la estructura en lo sucesivo.

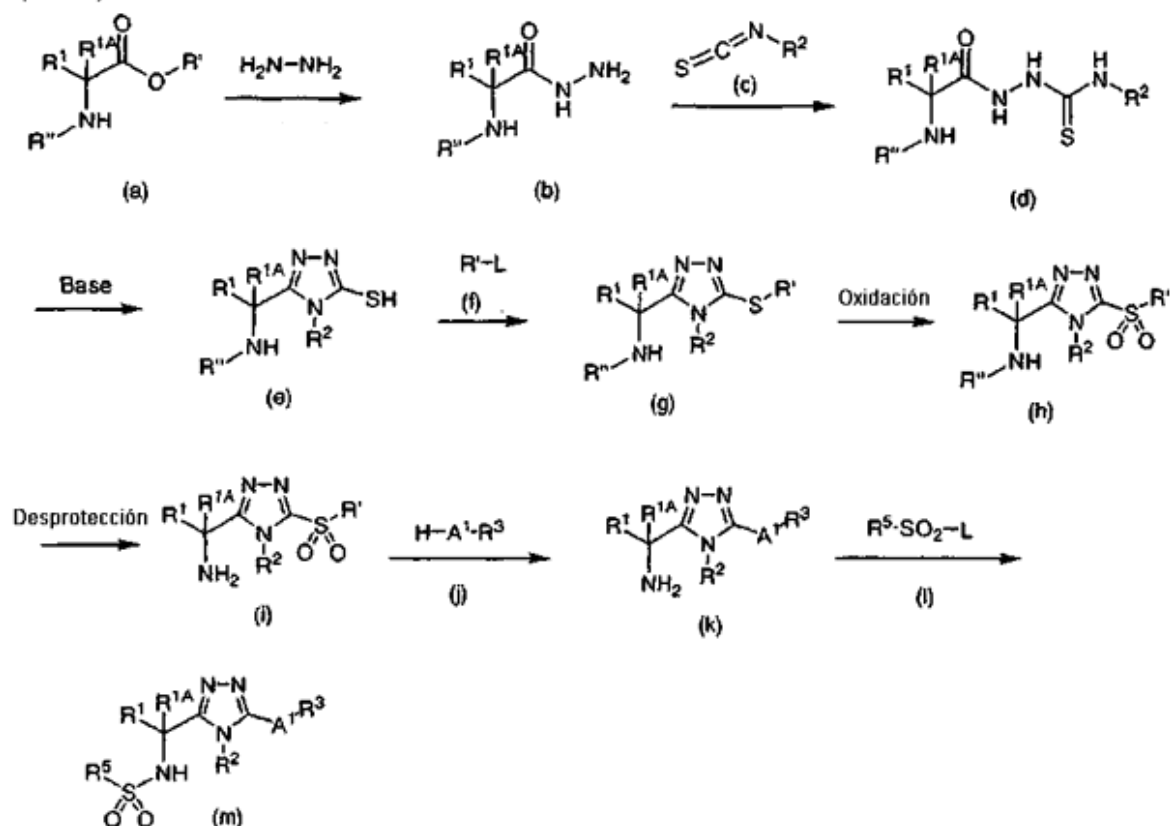
[Fórmula 4]



El compuesto de la presente invención puede sintetizarse por, por ejemplo, el método que se describe en lo sucesivo.

[Fórmula 5]

(Esquema 1)



- 5 (en la que R^1 , R^{1A} , R^2 , R^3 , y R^5 son como se han definido anteriormente, R' representa un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, R'' representa un grupo protector para un grupo amino, grupo protector que es estable en una condición básica (por ejemplo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo), L representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo, y un átomo de yodo, un grupo alquilsulfonilo, tal como un grupo metanosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo 2-oxo-1-oxazolilo), y A^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo representado por $-\text{NR}^6$, donde R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono.)

15 En la presente invención, un compuesto que tiene A que es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo representado por $-\text{NR}^6$ puede sintetizarse por, por ejemplo, el método que se muestra en el Esquema 1.

El compuesto representado por la Fórmula (b) puede obtenerse al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (a) reaccione con hidrazina en un disolvente o en ausencia de un disolvente. La cantidad de la hidrazina que se usa es, en general, 1 - 30 equivalentes en peso con respecto al Compuesto (a), preferiblemente 5 - 30 equivalentes en peso. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen alcoholes tales como metanol y etanol. La temperatura de reacción es, en general, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción es, en general, 12 - 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y los compuestos de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (d) puede obtenerse al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (b) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (c) en un disolvente o en ausencia de un disolvente. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (c) que va a usarse es, en general, 1 - 3 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (b), preferiblemente 1,1 - 1,5 equivalentes en peso. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Por ejemplo, alcoholes, tales como metanol y etanol, e hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano y cloroformo, se usan preferiblemente. La temperatura de reacción es, en general, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción es, en general, de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y los compuestos de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (e) puede obtenerse al permitir que el compuesto de Fórmula (d) reaccione con una base en un disolvente o en ausencia de un disolvente para ciclarse. La base que va a usarse incluye hidróxidos de metal alcalino tal como NaOH y KOH, y sales de metales alcalinos, tales como NaHCO_3 y K_2CO_3 . La cantidad de la base que se usa es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (d), preferiblemente 1,1 - 1,5 equivalentes en peso. Si un disolvente es necesario, lo siguiente puede usarse como disolvente: agua, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como dioxano y tetrahidrofurano (THF), y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es, en general, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y los compuestos de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (g) puede obtenerse al permitir que, en un disolvente o en ausencia de un disolvente, el compuesto representado por la Fórmula (e) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (f) en presencia de una base. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (f) que va a usarse es, en general, 1 - 5 equivalentes en peso, preferiblemente 1,1 - 1,5 equivalentes en peso, con respecto al compuesto representado por la Fórmula (e). La base que va a usarse incluye hidróxidos de metal alcalino, tal como NaOH y KOH, sales de metal alcalino, tal como NaHCO_3 y K_2CO_3 , y aminas, tales como trietilamina, diisopropilamina, y diisopropilamina. La cantidad de la base que se usa es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (e), preferiblemente 1,0 - 3,0 equivalentes en peso. La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0 °C a la temperatura ambiente. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen agua, éteres tales como dioxano y THF, dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilacetamida (DMA), N,N'-dimetilpropilenoourea (DM-PU), hexametilfosforamida (HMPA), y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y los compuestos de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (h) puede obtenerse al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (g) reaccione con un oxidante en un disolvente. Los ejemplos del oxidante que va a usarse incluyen peroxiacidos orgánicos tales como ácido m-cloroperbenzoico, monoperftalato de magnesio hexahidratado, ácido peroxiacético, y ácido peroxifórmico, peróxidos inorgánicos u orgánicos tales como peróxido de hidrógeno, anhídrido ftálico / aducto de peróxido de hidrógeno - urea, hidroperóxido de *terc*-butilo, e hidroperóxido de cumeno, peryodato de sodio, Oxone (marca registrada), N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloramina-T, hipoclorito de *terc*-butilo, diacetato de yodobenceno, y complejo de adición de bromo-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. La cantidad del oxidante que se usa es 2 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (g), preferiblemente 2 - 3 equivalentes en peso. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo. La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente 0 °C-40 °C. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (i) o una sal del compuesto puede obtenerse al someter el compuesto representado por la Fórmula (h) a desprotección de un grupo amino en un disolvente en una condición convencional, por ejemplo, permitiendo que este reaccione con un ácido. Los ejemplos del ácido que se usa incluyen ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico). La cantidad del ácido que se usa es 1 - 50 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (h). La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente hasta 40 °C. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

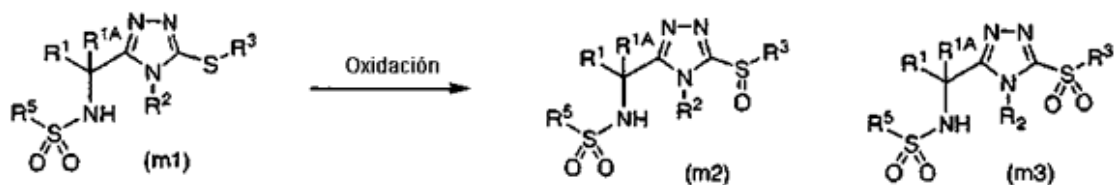
El compuesto representado por la Fórmula (k) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto puede obtenerse al permitir que, en un disolvente o en ausencia de un disolvente, el compuesto representado por la Fórmula (i) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (j) (en la que A^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o un grupo representado por la Fórmula $-\text{NR}^6-$, y R^3 es como se ha definido anteriormente) en presencia de una base y, cuando sea necesario, formar una sal. La cantidad del compuesto de Fórmula (j) que va a usarse es, en general, 1 - 5 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (i), preferiblemente 1 - 3 equivalentes en peso. Los ejemplos de la base que se usa incluyen sales de metal alcalino, tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio, hidróxido de sodio, dimetil sodio, hidruro de sodio, amida de sodio, *terc*-butoxipotasio, y *terc*-butoxisodio, aminas, tales como trietilamina, diisopropilamina, pirrolidina, y piperidina, acetato de sodio, y acetato de potasio. La cantidad de la base que se usa es, en general, 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (i), preferiblemente 1 - 3 equivalentes en peso. La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, y este puede realizarse a presión ordinaria, presión aumentada, irradiación de microondas, o similar. El disolvente de reacción que va a usarse incluye éteres tales como dioxano y THF, DMF, DMA, DMPU, HMPA, o similar, o disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es,

en general, un periodo de 1 - 12 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

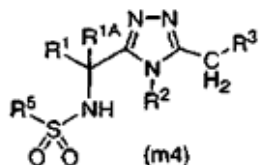
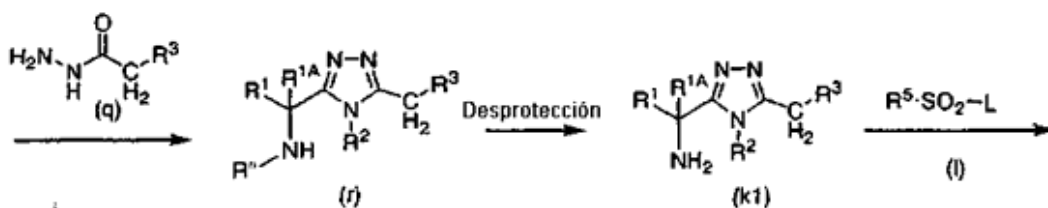
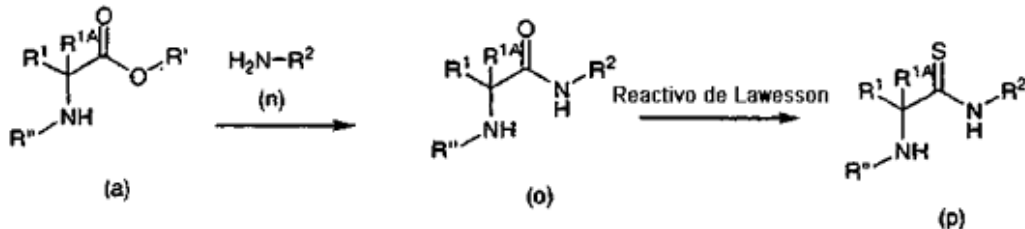
El compuesto representado por la Fórmula (m) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto puede obtenerse al permitir que, en un disolvente o en ausencia de un disolvente, el compuesto representado por la Fórmula (k) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (1) en presencia de una base y, cuando sea necesario, formar una sal. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (1) que se usa es 1 - 5 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (k), preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes en peso. La base que va a usarse incluye hidróxidos de metal alcalino, tal como NaOH y KOH, sales de metal alcalino, tal como NaHCO_3 y K_2CO_3 , o aminas, tales como trietilamina, diisopropilamina, y diisopropilamina. La cantidad de la base que se usa es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (k), preferiblemente 1,0 - 3,0 equivalentes en peso. La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0 °C a la temperatura ambiente. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo, éteres tales como dioxano y THF, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

[Fórmula 6]

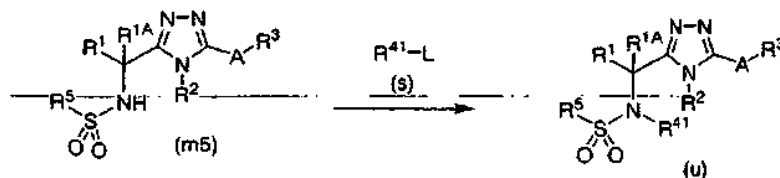
(Esquema 2)



(Esquema 3)



(Esquema 4)



(en la que R^1 , R^{1A} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R' , R'' , A, y L son como se han definido anteriormente, y R^{41} es el mismo que R^4 excluyendo el átomo de hidrógeno).

En la presente invención, un compuesto que tiene A representado por la Fórmula -SO- o la Fórmula -SO₂- puede sintetizarse por el método que se muestra en el Esquema 2.

El compuesto representado por la Fórmula (m2), el compuesto representado por la Fórmula (m3), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden obtenerse al permitir que, de entre los compuestos que se obtienen en el Esquema 1 y representado por la Fórmula (m), el compuesto representado por la Fórmula (m1) que tiene A¹ que es un átomo de azufre reaccione con un oxidante y, cuando sea necesario, formar una sal. Los ejemplos del oxidante que va a usarse incluyen peroxiácidos orgánicos tales como ácido m-cloroperbenzoico, monoperftalato de magnesio hexahidratado, ácido peroxiacético, y ácido peroxifórmico, peróxidos inorgánicos u orgánicos tales como peróxido de hidrógeno, anhídrido ftálico / aducto de peróxido de hidrógeno - urea, hidroperóxido de terc-butilo, e hidroperóxido de cumeno, peryodato de sodio, Oxone (marca registrada), N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, cloramina-T, hipoclorito de terc-butilo, diacetato de yodobenceno, y complejo de adición de bromo-1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano. La cantidad del oxidante que se usa es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (m1), preferiblemente 1 - 3 equivalentes en peso. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo. La temperatura de reacción es - 78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente 0 ° - 40 °C. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

En la presente invención, un compuesto que tiene A representado por -CH₂- puede sintetizarse por el método que se muestra en el Esquema 3.

El compuesto representado por la Fórmula (o) puede obtenerse al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (a) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (n) (R^2 es como se ha definido anteriormente) en un disolvente o en ausencia de un disolvente. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (n) que va a usarse es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (a), preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes en peso. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen alcoholes tales como metanol y etanol. La temperatura de reacción es, en general, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente hasta 50 °C. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 12 - 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (p) puede obtenerse al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (o) reaccione con un reactivo de Lawesson en un disolvente o en ausencia de un disolvente. La cantidad del reactivo de Lawesson que se usa es 1 - 5 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (o), preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes en peso. El disolvente de reacción que va a usarse incluye éteres tales como dioxano y THF, y disolventes mixtos de los mismos. La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente hasta 50 °C. El tiempo de reacción es, en general, 1 - 12 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y los compuestos de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (r) puede obtenerse al permitir que el compuesto representado por la Fórmula (p) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (q) en presencia de un compuesto de mercurio. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (q) que va a usarse es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (p), preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes en peso. Los ejemplos del compuesto de mercurio incluyen HgCl₂ y Hg(OAc)₂. La cantidad del compuesto de mercurio que se usa es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (p), preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes en peso. El disolvente que va a usarse incluye acetonitrilo, THF, dioxano, y similares. La temperatura de reacción es de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente hasta 50 °C. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 12 - 48 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (kl) o una sal del compuesto puede obtenerse al someter el compuesto representado por la Fórmula (r) a desprotección de un grupo amino en un disolvente en una condición convencional, por ejemplo, permitiendo que este reaccione con un ácido. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico). La cantidad del ácido que se usa es 1 - 50 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (r). La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de la temperatura ambiente hasta 40 °C. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este

depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (m4) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto puede obtenerse al permitir que, en un disolvente o en ausencia de un disolvente, el compuesto representado por la Fórmula (kl) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (1) en presencia de una base y, cuando sea necesario, formar una sal. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (1) que va a usarse es 1 - 5 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (kl), preferiblemente 1 - 1,2 equivalentes en peso. La base que va a usarse incluye hidróxidos de metal alcalino, tal como NaOH y KOH, sales de metal alcalino, tal como NaHCO_3 y K_2CO_3 , y aminas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, y diisopropilamina. La cantidad de la base es 1 - 10 equivalentes en peso, preferiblemente 1,0 - 3,0 equivalentes en peso. La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0 °C a la temperatura ambiente. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo, éteres tales como dioxano y THF, y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

El compuesto representado por la Fórmula (u) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto puede obtenerse al permitir que, en un disolvente o en ausencia de un disolvente, el compuesto representado por la Fórmula (m5) reaccione con el compuesto representado por la Fórmula (s) en presencia de una base y, cuando sea necesario, formar una sal. La cantidad del compuesto representado por la Fórmula (s) que va a usarse es, en general, 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (m5), preferiblemente 1,1 - 1,5 equivalentes en peso. La base que va a usarse incluye hidróxidos de metal alcalino, tal como NaOH y KOH, sales de metal alcalino, tal como NaHCO_3 y K_2CO_3 , y aminas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, y diisopropilamina. La cantidad de la base que se usa es 1 - 10 equivalentes en peso con respecto al compuesto representado por la Fórmula (m5), preferiblemente 1,0 - 3,0 equivalentes en peso. La temperatura de reacción es de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, preferiblemente de 0 °C a la temperatura ambiente. Un disolvente que va a usarse cuando sea necesario no está particularmente limitado, a condición de que este sea inerte. Los ejemplos del disolvente que va a usarse incluyen agua, éteres tales como dioxano y THF, dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilacetamida (DMA), N,N'-dimetilpropilenoourea (DMPU), hexametilfosforamida (HMPA), y disolventes mixtos de los mismos. El tiempo de reacción es, en general, un periodo de 30 minutos a 24 horas, pero este depende de la temperatura de reacción y el compuesto de partida.

Además, un grupo funcional puede introducirse en R^3 al llevar a cabo la protección, desprotección, transformación de grupo funcional en el proceso que se ha descrito en lo que antecede.

Para su uso como preparaciones farmacéuticas, los compuestos de la presente invención pueden complementarse con excipientes, diluyentes, reguladores de pH, solubilizantes y así sucesivamente, de uso común, y entonces formularse usando técnicas convencionales en comprimidos, gránulos, píldoras, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, inyecciones, etc. Las preparaciones farmacéuticas obtenidas de este modo pueden administrarse como formulaciones orales o parenterales.

El compuesto de la presente invención puede administrarse a un paciente adulto en una dosis de 1 - 1000 mg por día en una dosis o en varias dosis separadas. Esta dosificación puede aumentarse o reducirse de acuerdo con el tipo de enfermedad, la edad, el peso, y los síntomas de un paciente, o similar.

Efecto ventajoso de la invención

Tal como muestra el Ejemplo de Prueba que se describe en lo sucesivo, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son ligandos de Edg-1 (S1P_1) fuertes.

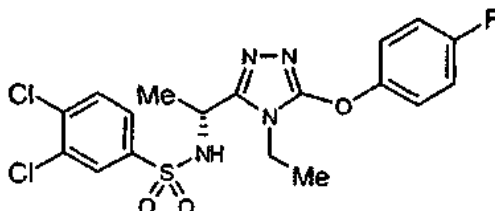
Mejor modo para llevar a cabo la invención

Lo siguiente describe la presente invención con más detalle, con referencia a los Ejemplos y el Ejemplo de Prueba.

Ejemplo 1

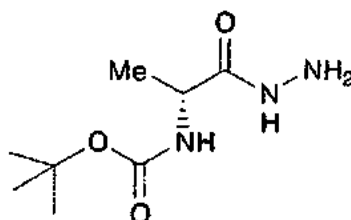
3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]-triazol-3-il]etil)bencenosulfonamida (Compuesto 12)

[Fórmula 7]



Éster t-butilico del ácido (R)-(1-hidrazinocarbonil-2-etil)carbámico

[Fórmula 8]

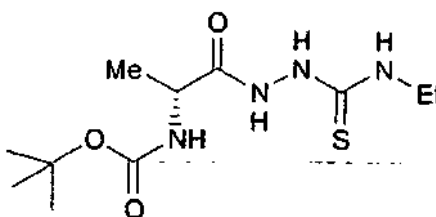


(1) Hidrazina monohidratada (30 ml) se añadió a una solución de éster metílico de N-(t-butoxicarbonil)-D-alanina (41,8 g) en metanol (180 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró, y el cristal bruto resultante se lavó con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1, 300 ml) y después se secó para dar el compuesto del título como un polvo incoloro (32,6 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 3,30 - 4,09 (m, 3 H), 6,70 - 6,90 (m, 1 H), 8,96 (s a, 1 H)

(R)-2-(N-(t-Butoxicarbonil)amino)propionil)-N-etilhidrazinacarbotoamida

[Fórmula 9]

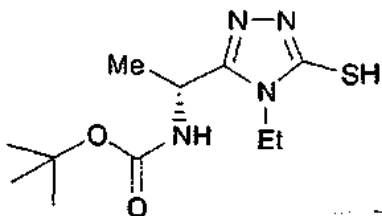


(2) Isotiocianato de etilo (14,6 ml) se añadió a una solución del compuesto (30,8 g) del Ejemplo 1-(1) en etanol (152 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el cristal resultante se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un disolvente mixto de acetato de etilo y cloroformo para dar el compuesto del título como una sustancia amorfa incolora (43,2 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,98 - 1,28 (m, 6 H), 1,40 (s, 9 H), 3,25 - 3,65 (m, 2 H), 3,77 - 3,95 (m, 1 H), 7,20 - 7,39 (m, 1 H), 7,45 - 7,60 (m, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 10,00 (s, 1 H)

Éster t-butilico del ácido [(R)-1-(4-etil-5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]-carbámico

[Fórmula 10]

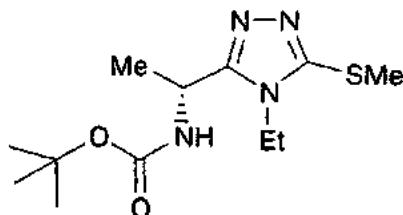


(3) Hidróxido de sodio acuoso, un mol / l, (218 ml) se añadió a una solución mixta del compuesto (42,1 g) del Ejemplo 1-(2) en metanol (120 ml) y dioxano (240 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. La solución de reacción se concentró, y se añadió un ácido clorhídrico acuoso (2 N, 100 ml). La mezcla se extrajo con una solución mixta de acetato de etilo, cloroformo y metanol (10:10:1, 500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se lavó con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (1:1, 300 ml) y después se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29,22 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,50 (m, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 3,82 - 4,05 (m, 2 H), 4,72 - 4,88 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 13,60 (s a, 1 H)

Éster t-butilico del ácido [(R)-1-(4-etil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]-carbámico

[Fórmula 11]

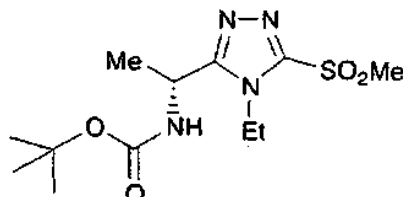


(4) Diisopropilamina (17,4 ml) y MeI (7,7 ml) se añadieron a una solución del compuesto (28,12 g) del Ejemplo 1-(3) en THF (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación de lo anterior, el cristal resultante se filtró. El filtrado se concentró, y el cristal bruto resultante se lavó con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo (3:1, 200 ml) y después se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (29,5 g).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 3,80 - 4,00 (m, 2 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1 H)

Éster t-butilico del ácido [(R)-1-(4-etil-5-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]-carbámico

[Fórmula 12]



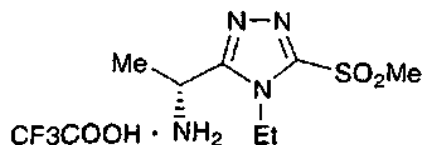
(5) Con enfriamiento con hielo, ácido m-cloroperbenzoico (43,0 g) se añadió en cuatro porciones a una solución del compuesto (21,0 g) del Ejemplo 1-(4) en cloroformo (293 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas y, a continuación de lo anterior, a 40 °C durante una hora. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (12,9 g) e hidróxido de sodio acuoso, 1 mol / l, (300 ml) se añadieron a la solución de reacción para separar la capa orgánica, y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con un disolvente mixto de hexano y acetato de etilo y, a continuación, se

recristalizó con hexano y cloroformo para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (17,2 g).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (s, 9 H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,67 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 4,25 - 4,59 (m, 2 H), 4,92 - 5,20 (m, 2 H)

Sales del ácido (R)-1-(4-etil-5-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etilamina-trifluoroacético

[Fórmula 13]

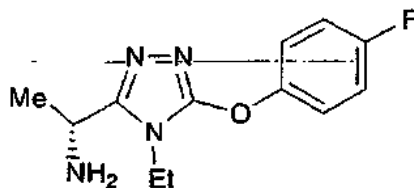


(6) Ácido trifluoroacético (121 ml) se añadió al compuesto (100,0 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(5), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (103,8 g).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 4,21 - 4,50 (m, 2 H), 4,72 - 4,90 (m, 1 H), 8,69 (s, 3 H)

(1R)-1-(4-Etil-5 (4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)etilamina

[Fórmula 14]

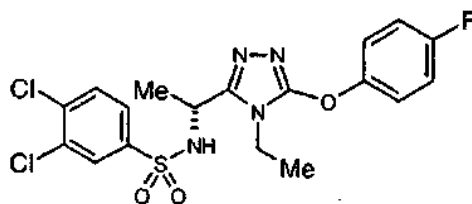


(7) En un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión, N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) (5 ml), 4-fluorofenol (1,01 g) y carbonato de cesio (2,94 g) se añadieron al compuesto (1,00 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(6), y la mezcla se agitó a 200 °C durante una hora. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 5). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO_2 , hexano / acetato de etilo = 50/50 a 20/80, cloroformo / metanol = 30/1) para dar el compuesto del título (compuesto de aceite de color marrón, 0,586 g).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 3,95 - 4,23 (m, 3 H), 6,90 - 7,15 (m, 2 H), 7,30 - 7,44 (m, 2 H)

3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]-triazol-3-il]etil)bencenosulfonamida (Compuesto 12)

[Fórmula 15]



(8) Trietilamina (0,93 ml, 6,64 mmol) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,45 ml, 2,88 mmol) se añadieron a temperatura ambiente a una solución del compuesto (0,554 g) del Ejemplo 1-(7) en THF (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A continuación, se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y, a continuación de lo anterior, con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El

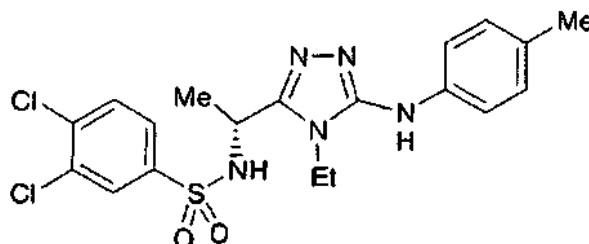
producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, hexano / acetato de etilo = 50/50 a 10/90) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 0,447 g del compuesto del título (Compuesto 12) como un polvo incoloro.

5 Punto de fusión: 190,0 °C a 192,0 °C

Ejemplo 2

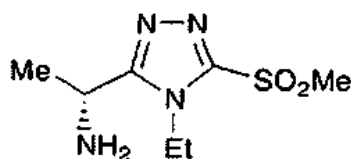
10 N-[(1R)-1-(4-Etil-5 (4-metilfenilamino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 61)

[Fórmula 16]



(R)-1-(4-Etil-5-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etilamina

[Fórmula 17]

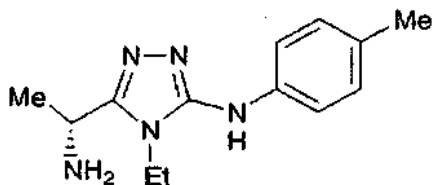


15 (1) Al compuesto (4,30 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(6), se añadió *n*-BuNH₂ (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre OH gel de sílice con un disolvente mixto de metanol y cloroformo (metanol / cloroformo = 10 %) para dar el compuesto del título como un cristal incoloro (2,737 g).

20 RMN de ¹H (200 MHz CDCl₃) δ ppm: 1,53 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,53 (s, 3 H), 4,14 - 4,58 (m, 3 H)

25 [5-((R)-1-Aminoetil)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-4-metilfenilamina

[Fórmula 18]

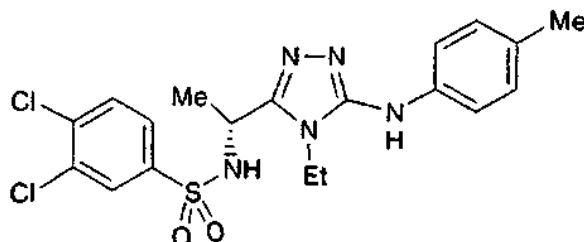


30 (2) El compuesto (437 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 2-(1), DMPU (2,0 ml), 4-toluidina (257 mg), y NaH (240 mg, 60 - 72 % en peso oleoso) se colocaron en un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión. La mezcla se agitó a 200 °C durante 1,0 hora y, a continuación, se llevó a temperatura ambiente, y metanol al 10 %/cloroformo se añadió a la solución de reacción. La solución de reacción se filtró a través de NH gel de sílice y, a continuación, se concentró, y la sustancia oleosa de color marrón resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 5 %) para dar el compuesto del título (compuesto de aceite de color marrón, 224 mg).

35 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,60 - 4,30 (m, 3 H), 6,96 - 7,02 (m, 4 H)

N-[(1R)-1-(4-Etil-5 (4-metilfenilamino)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)etil]3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 61)

[Fórmula 19]

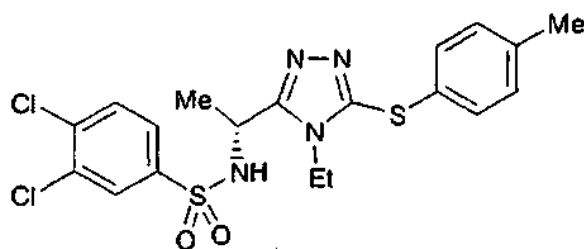


- 5 Una solución de cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (154 μ l) en THF (2,0 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución del compuesto (220 mg) del Ejemplo 2-(2) y trietilamina (0,249 ml) en THF (9,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La materia insoluble se retiró por filtración, y el residuo resultante se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre OH gel de sílice (disolvente de elución: acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %) y, a continuación, se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 160 mg del compuesto del título (Compuesto 61) en forma de un polvo amarillo pálido.
- 10 RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,87 - 4,03 (m, 2 H), 4,63 - 4,72 (m, 1 H), 7,00 - 7,12 (m, 2 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,74 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,57 - 8,66 (m, 1 H) Punto de fusión: 93,0 °C a 99,0 °C

15 Ejemplo 3

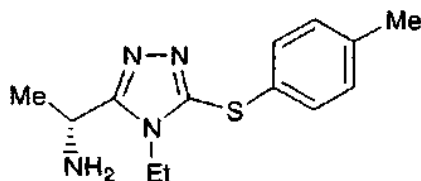
3,4-Dicloro-N-[(R)-1-(4-etil-5 (4-metilbencenosulfanil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 55)

[Fórmula 20]



- 20 (R)-1-(4-Etil-5 (4-metilfenilsulfanil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etilamina

[Fórmula 21]

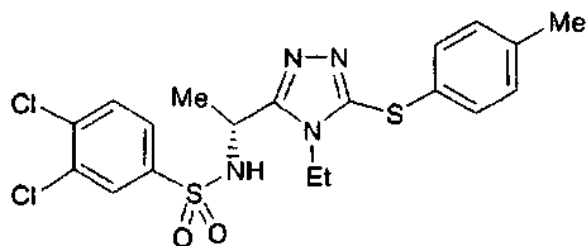


- 25 (1) El compuesto (5,00 g, 15,1 mmol) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(6), DMF (50 ml), 4-metilbencenotiol (3,74 g, 30,1 mmol) y carbonato de cesio (14,7 g, 45,1 mmol) se colocaron en un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión. La mezcla se agitó a 150 °C durante cuatro horas y, a continuación de lo anterior, se llevó de vuelta a temperatura ambiente, y un disolvente mixto de cloroformo / metanol (10/1) se añadió. La materia insoluble se retiró por filtración. El filtrado se retiró por evaporación a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, hexano / acetato de etilo = 50/50 a 10/90, cloroformo / metanol = 40/1) para dar 3,01 g del compuesto del título (compuesto oleoso incoloro).
- 30

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 4,00 - 4,18 (m, 3 H), 7,06 - 7,14 (m, 2 H), 7,26 - 7,30 (m, 2 H)

35

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-(4-etil-5 (4-metilbencenosulfonil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 55)
[Fórmula 22]



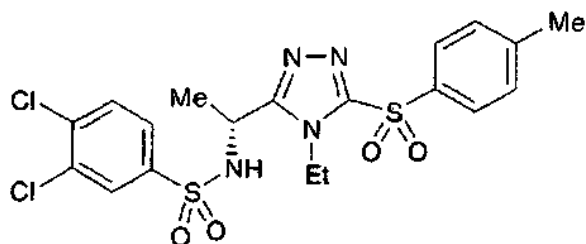
(2) Comenzando a partir del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 3-(1), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(8) se repitió para dar el compuesto del título.

RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,90 - 4,11 (m, 2 H), 4,78 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 4 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 7,92 - 7,94 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H) Rendimiento: 46 %, Punto de fusión: 141,0 °C a 143,0 °C

Ejemplo 4

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5 (4-metilbencenosulfonil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 57)

[Fórmula 23]



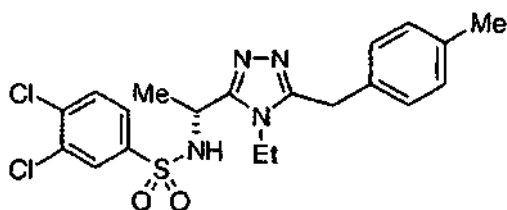
A una solución del compuesto (0,300 g) del Ejemplo 3-(2) en cloroformo (6 ml), se añadió ácido m-cloroperbenzoico (0,329 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añadió una porción adicional de ácido m-cloroperbenzoico (0,329 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación de lo anterior, se añadió una porción adicional de ácido m-cloroperbenzoico (0,329 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A continuación, se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 5 % y, a continuación de lo anterior, con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 ácido, hexano / acetato de etilo = 70/30 a 40/60) y, a continuación, se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 0,196 g del compuesto del título (Compuesto 57) (compuesto en polvo incoloro).

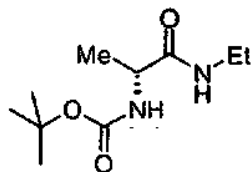
RMN de ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,25 - 1,35 (m, 6 H), 2,45 (s, 3 H), 4,23 - 4,40 (m, 2 H), 4,78 - 4,86 (m, 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,78 - 7,82 (m, 1 H), 7,86 - 7,94 (m, 3 H) Punto de fusión: 164. 0 °C a 165,0 °C

Ejemplo 5

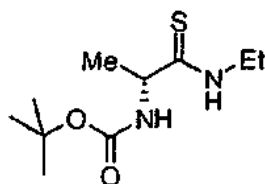
3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5 (4-metilbencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 56)

[Fórmula 24]

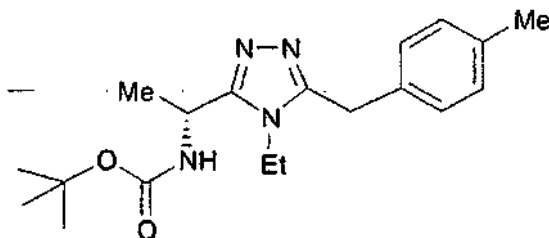


Éster t-butilico del ácido ((R)-1-etilcarbamoil-etil)-carbámico**[Fórmula 25]**

- 5 (1) EtNH₂ (10 ml, solución acuosa al 70 %) se añadió a éster metílico de N-(t-butoxicarbonil)-D-alanina (4,76 g) en metanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución de reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, cloroformo / acetato de etilo = 10 - 50 %) para dar 3,96 g del compuesto del título (sustancia amorfa incolora).
- 10 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 3,18 - 3,37 (m, 2 H), 4,00 - 4,20 (m, 1 H), 4,90 - 5,10 (m, 1 H), 6,04 - 6,22 (m, 1 H)

Éster t-butilico del ácido ((R)-1-etiltiocarbamoil-etil)-carbámico**[Fórmula 26]**

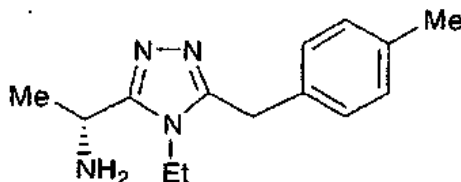
- 15
- (2) Un reactivo de Lawesson (8,89 g) se añadió a una solución del compuesto (3,96 g) del Ejemplo 5-(1) en THF (92 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y, a continuación de lo anterior, a 50 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la materia insoluble se retiró por filtración. A continuación, el residuo resultante se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, cloroformo / acetato de etilo = 10 - 50 %) y, a continuación de lo anterior, por cromatografía en columna sobre OH gel de sílice (acetato de etilo / hexano = 50 %) para dar el compuesto del título (3,75 g) como un polvo incoloro.
- 20
- 25 RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,38 - 1,52 (m, 3 H), 1,45 (s, 9 H), 3,60 - 3,77 (m, 2 H), 4,36 - 4,53 (m, 1 H), 5,10 - 5,32 (m, 1 H), 7,99 - 8,24 (m, 1 H)

Éster t-butilico del ácido [(R)-1-[4-etil-5 (4-metilbencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-carbámico**[Fórmula 27]**

- 30
- (3) Hg (OAc)₂ (2,43 g) se añadió a una solución del compuesto (1,61 g) que se obtuvo en el Ejemplo 5-(2) y 4-hidrazida del ácido metilfenilacético (1,25 g) en CH₃CN (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, y la materia insoluble se retiró por filtración a través de celite. El filtrado se lavó con solución de KHSO₄ acuoso 1 N y, a continuación de lo anterior, con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de etilo / hexano = 50 - 100 %, metanol / cloroformo = 1/1) (OH SiO₂ neutro, metanol / cloroformo = 1/10) para dar 0,530 g del compuesto del título (sustancia amorfa incolora).
- 35
- 40 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 (s, 9 H), 1,61 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,73 - 3,90 (m, 2 H), 4,06 - 4,20 (m, 2 H), 4,85 - 4,94 (m, 1 H), 5,11 - 5,17 (m, 1 H), 7,09 (s, 4 H)

(R)-1-[4-Etil-5-(4-metilbencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etilamina

[Fórmula 28]

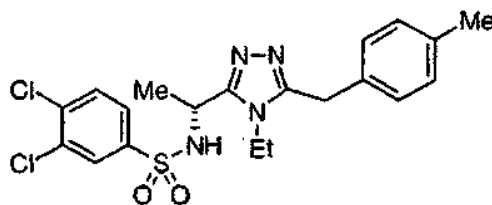


(4) Ácido trifluoroacético (5 ml) se añadió a una solución del compuesto (0,496 g) del Ejemplo 5-(3) en cloroformo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (1,0 N), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente, mediante lo cual se obtuvieron 0,148 g del compuesto del título en forma de un compuesto oleoso incoloro.

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,09 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,74 - 3,94 (m, 2 H), 4,01 - 4,20 (m, 3 H), 7,10 (s, 4 H)

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(4-metilbencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 56)

[Fórmula 29]



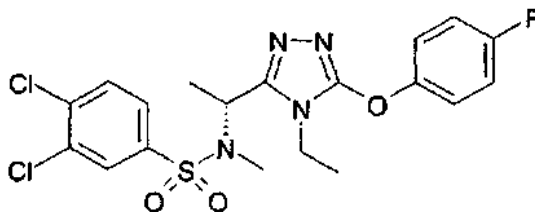
(5) Trietilamina (0,25 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,707 ml) se añadieron a una solución del compuesto (0,144 g) del Ejemplo 5-(4) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A continuación, se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 ácido, cloroformo / metanol = 50/1 a 10/1) y, a continuación, se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 0,100 g del compuesto del título (Compuesto 56) como un compuesto en polvo incoloro.

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,91 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 3,77 - 3,92 (m, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 4,60 - 4,70 (m, 1 H), 7,03 - 7,12 (m, 4 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,79 - 7,82 (m, 1 H), 7,89 - 7,91 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H) Punto de fusión: 189,0 °C a 191,0 °C

Ejemplo 6

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-N-metil-bencenosulfonamida (Compuesto 115)

[Fórmula 30]



K_2CO_3 (78 mg) y MeI (0,022 ml) se añadieron a temperatura ambiente a una solución del Compuesto 12 (150 mg) del Ejemplo 1 en dimetilformamida (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con una solución mixta de metanol / cloroformo (metanol / cloroformo = 1/4). La capa orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. Después de eluir el residuo con un

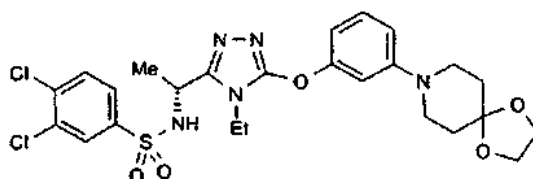
disolvente mixto de acetato de etilo y hexano, el eluido resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 10 %) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 111 mg del compuesto del título como un compuesto en polvo incoloro.

Punto de fusión: 125,5 °C a 126,5 °C

Ejemplo 7

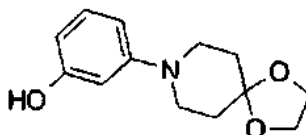
3,4-Dicloro-N-((R)-1-[5-[3-(1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)-fenoxi]-4-etil-4H-[1,2,4] triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 87)

[Fórmula 31]



3-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro-[4.5]decan-8-il)-fenol

[Fórmula 32]

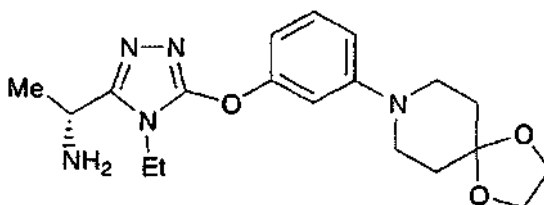


(1) En un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión, se colocaron 3-bromofenol (1,50 g), 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (1,49 g), Pd₂(dba)₃ (0,079 g), (2'-diciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetilamina (0,082 g), y LiN(TMS)₂ (20 % en THF, 18 ml), y la mezcla se agitó a 65 °C durante 7,5 horas. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y, a continuación de lo anterior, con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, hexano / acetato de etilo = 70/30 a 60/40) para dar 1,96 g del compuesto del título (aceite de color marrón).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,79 - 1,83 (m, 4 H), 3,27 - 3,35 (m, 4 H), 3,98 (s, 4 H), 4,86 (s, 1 H), 6,28 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,41 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,51 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 8,3 Hz, 1 H)

(R)-1-[5-[3-(1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)-fenoxil-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etilamina

[Fórmula 33]

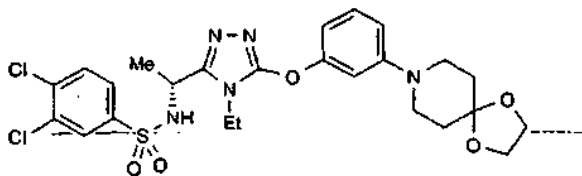


(2) Comenzando a partir del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 7-(1) en lugar de 4-fluorofenol, el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(7) se repitió para dar el compuesto del título (sustancia oleosa de color marrón, rendimiento 58 %).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,77 - 1,83 (m, 4 H), 3,27 - 3,36 (m, 4 H), 3,95 - 4,06 (m, 6 H), 4,14 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,70 - 6,75 (m, 2 H), 6,97 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 8,3 Hz, 1 H)

3,4-Dicloro-N-((R)-1-[5-[3-(1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decan-8-il)-fenoxi]-4-etil-4H-[1,2,4] triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 87)

[Fórmula 34]



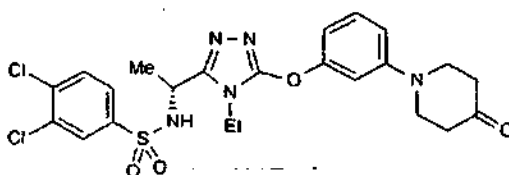
- 5 (3) Comenzando a partir del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 7-(2), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(8) se repitió para dar el compuesto del título (polvo incoloro, rendimiento 64 %).

Punto de fusión: 174,0 °C a 179,0 °C

10 Ejemplo 8

3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-[3-(4-oxo-piperidin-1-il)-fenoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 88)

[Fórmula 35]

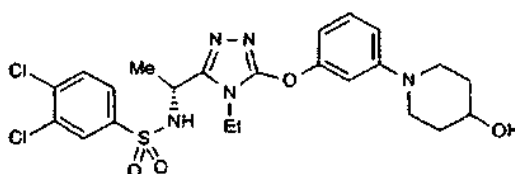


- 15 A una solución del compuesto (0,981 g) del Ejemplo 7 en THF (10 ml), se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 N (8,4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante seis horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado para su neutralización, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y después se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de etilo) y, a continuación, se recrystalizó (cloroformo - hexano) para dar el compuesto del título (0,572 g, polvo incoloro).
- 20 Punto de fusión: 188,5 °C a 190,5 °C

25 Ejemplo 9

3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-[3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-fenoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 93)

30 [Fórmula 36]

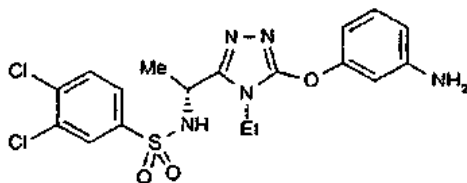


- 35 Se añadió NaBH₄ (0,021 g) a 0 °C a una solución del compuesto (0,150 g) del Ejemplo 8 en metanol (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ neutro, metanol / cloroformo = 1/50 a 1/10) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 0,113 g del compuesto del título (Compuesto 93) como un polvo incoloro.
- 40 Punto de fusión: 167,5 °C a 169,5 °C

Ejemplo 10

N-[(R)-1-[5-(3-Amino-fenoxi)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 82)

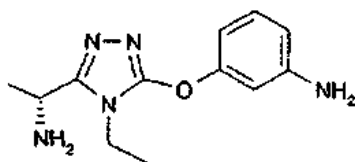
[Fórmula 37]



5

3-[5-((R)-1-Amino-etil)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-fenilo amina

[Fórmula 38]



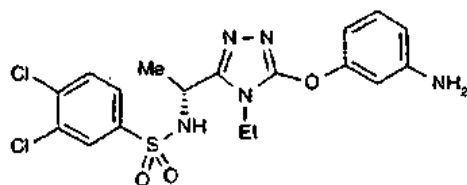
10

(1) Comenzando a partir de 3-aminofenol en lugar de 4-fluorofenol, el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(7) se repitió para dar el compuesto del título (sustancia oleosa de color marrón, rendimiento 99 %).

15 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,45 - 6,50 (m, 1 H), 6,62 - 6,67 (m, 1 H), 6,71 - 6,75 (m, 1 H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1 H)

N-[(R)-1-[5-(3-Amino-fenoxi)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 82)

[Fórmula 39]



20

(2) Trietilamina (4,16 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (3,73 g) se añadieron a una solución del compuesto (3,69 g) del Ejemplo 10-(1) en THF (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO_2 , metanol / cloroformo) y se recristalizó (acetato de etilo / hexano) para dar 3,60 g del compuesto del título (Compuesto 82) (compuesto en polvo incoloro).

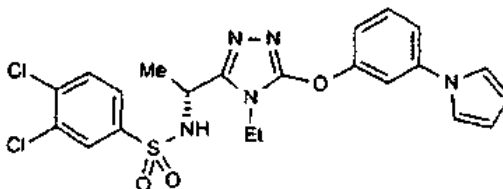
25

Punto de fusión: 142,0 °C a 145,0 °C

Ejemplo 11

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-pirrol-1-il-fenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 86)

[Fórmula 40]



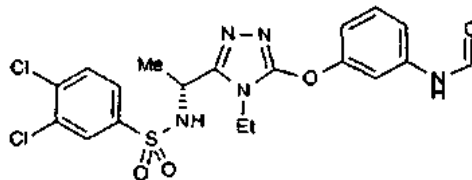
A una solución del compuesto (700 mg) del Ejemplo 10 en AcOH (4,6 ml), se añadió 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano (375 µl), y la mezcla se agitó a 130 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A continuación de lo anterior, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con metanol / cloroformo (1/4). A continuación, la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de etilo / hexano = 33 - 100 %, metanol / cloroformo = 5 %) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 86) (173 mg, compuesto en polvo incoloro).

Punto de fusión: 176,0 °C a 177,0 °C

Ejemplo 12

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-formilamino-fenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 90)

[Fórmula 41]



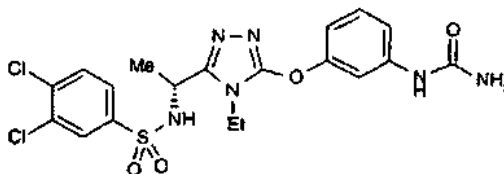
Una mezcla del compuesto (300 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 10-(2) y formiato de etilo (1,1 ml) se agitó a 105 °C durante 24 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de etilo / hexano = 50 - 100 %, metanol / cloroformo = 5 %) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 90) (81 mg, polvo incoloro).

Punto de fusión: 168,0 °C a 170,0 °C

Ejemplo 13

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-ureido-fenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 91)

[Fórmula 42]



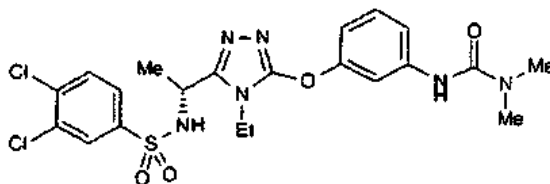
Una mezcla del compuesto (300 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 10-(2), cianato de potasio (65 mg), AcOH (1,0 ml), y agua (0,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con metanol / cloroformo (1/4). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de

etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 3 %) y, a continuación, se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 91) (273 mg, polvo incoloro).
Punto de fusión: 137,0 °C a 138,0 °C

5 Ejemplo 14

3,4-Dicloro-N-((R)-1-[5-[3-(3,3-dimetilureido)-fenoxi]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto 97)

[Fórmula 43]



10

Cloruro de dimetilcarbamilio (146 µl) se añadió a una solución del compuesto (300 mg) del Ejemplo 10-(2) y trietilamina (368 µl) en cloroformo (1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ neutro, acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 3 %) y, a continuación, se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 97) (93 mg, polvo incoloro).
Punto de fusión: 158,0 °C a 159,0 °C

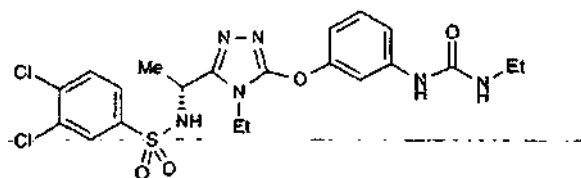
15

Ejemplo 15

20

3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-[3-(3-etilureido)-fenoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil)-bencenosulfonamida (Compuesto 92)

[Fórmula 44]



25

Se añadió isocianato de etilo (63 µl) a una solución del compuesto (300 mg) del Ejemplo 10-(2) en cloroformo (1,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ neutro, acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 3 %) y, a continuación, se recristalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 92) (228 mg, polvo incoloro).
Punto de fusión: 118,0 °C a 120,0 °C

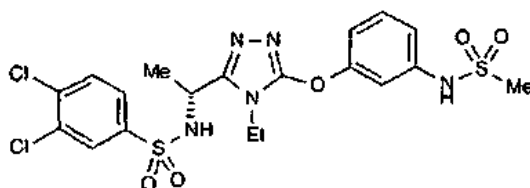
30

Ejemplo 16

35

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-metanosulfonilaminofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 102)

[Fórmula 45]



40

Cloruro de metanosulfonilo (114 mg) se añadió a una solución del compuesto (300 mg) del Ejemplo 10-(2) en piridina (1,32 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió ácido clorhídrico (1,0

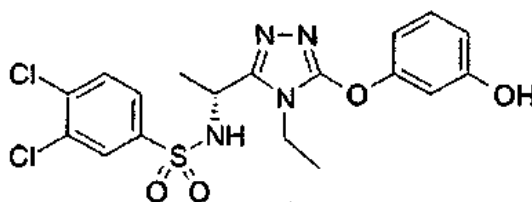
N), y la mezcla se extrajo con metanol / cloroformo (1/4). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 neutro, acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 5 %) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 102) (281 mg, polvo incoloro).

Punto de fusión: 117,0 °C a 118,0 °C

Ejemplo 17

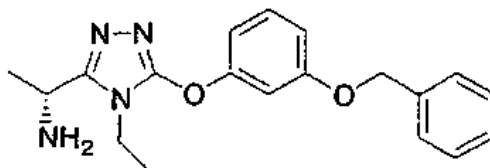
3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-hidroxifenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 114)

[Fórmula 46]



(R)-1-[5-(3-Benciloxi-fenoxi)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etilamina

[Fórmula 47]

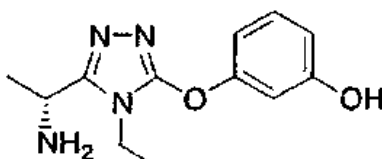


(1) Comenzando a partir de 3-benciloxifenol en lugar de 4-fluorofenol, el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(7) se repitió para dar el compuesto del título (sustancia oleosa de color marrón, rendimiento 84 %).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ ppm: 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,17 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 6,79 - 6,84 (m, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 7,22 - 7,46 (m, 6 H)

3-[5-((R)-1-Aminoetil)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-fenol

[Fórmula 48]

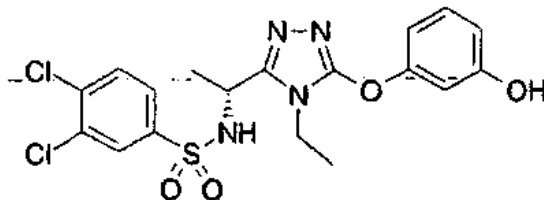


(2) Una suspensión del compuesto (1,5 g) del Ejemplo 17-(1) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (150 mg, Pd al 20 % en peso) en metanol (4,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante un día en una atmósfera de hidrógeno (aproximadamente 1 presión atmosférica). La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se evaporó para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO_2 , metanol / cloroformo = 0 - 25 %) para dar el compuesto del título (sustancia amorfa de color gris, 323 mg).

RMN de ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,82 - 4,09 (m, 2 H), 4,60 (c, J = 6,0 Hz, 1 H), 6,61 - 6,69 (m, 2 H), 6,70 - 6,77 (m, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 8,28 - 9,11 (m, 2 H), 9,43 - 10,55 (m, 1 H)

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-hidroxifenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 114)

[Fórmula 49]



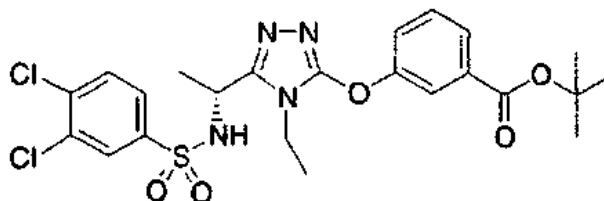
(3) Trietilamina (0,225 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (198 mg) se añadieron a temperatura ambiente a una solución del compuesto (200 mg) del Ejemplo 17-(2) en THF (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evaporó para retirar el disolvente, y KOH (104 mg), etanol (4,0 ml), y agua (4,0 ml) se añadieron al producto bruto resultante. La mezcla se agitó a 120 °C durante 40 minutos y, a continuación, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl (1,0 N), y la mezcla se extrajo con una solución mixta de metanol / cloroformo (metanol / cloroformo = 1/4), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ ácido, acetato de etilo/hexano = 30 - 70 %) y, a continuación, se recristalizó (metanol / cloroformo / hexano) para dar 37 mg del compuesto del título (Compuesto 114) como un polvo incoloro.

Punto de fusión: 185,0 °C a 186,0 °C

Ejemplo 18

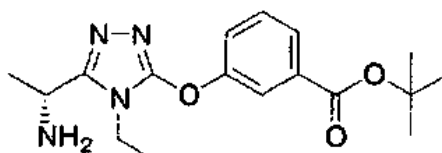
Éster t-butilico del ácido 3-[5-[(R)-1-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-etil]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]benzoico (Compuesto 118)

[Fórmula 50]



Éster t-butilico del ácido 3-[5-[(R)-1-aminoetil]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-benzoico

[Fórmula 51]

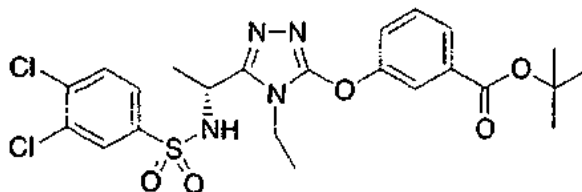


(1) Comenzando a partir de éster t-butilico del ácido 3-hidroxibenzoico en lugar de 4-fluorofenol, el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(7) se repitió para dar el compuesto del título (incoloro y oleoso, rendimiento 24 %).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃), δ ppm: 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 - 1,62 (m, 12 H), 4,01 - 4,13 (m, 2 H), 4,18 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,82 - 7,85 (m, 1 H), 7,87 - 7,91 (m, 1 H)

Éster t-butilico del ácido 3-[5-[(R)-1-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-etil]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxil]benzoico (Compuesto 118)

[Fórmula 52]



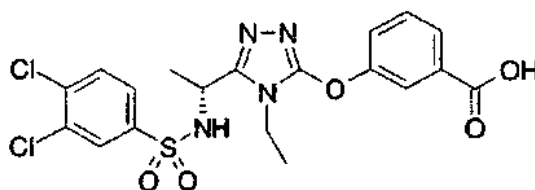
(2) Comenzando a partir del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 18-(1), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(8) se repitió para dar el compuesto del título (polvo incoloro, rendimiento 68 %).

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3), δ ppm: 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,58 (s, 9 H), 3,93 - 4,01 (m, 2 H), 4,29 - 4,35 (m, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 3 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,81 - 7,89 (m, 2 H), 7,90 - 7,94 (m, 1 H)

Ejemplo 19

Ácido 3-[5-[(R)-1-(3,4-diclorobencenosulfonilamino)-etil]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-benzoico (Compuesto 113)

[Fórmula 53]

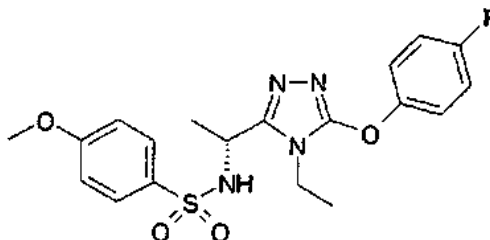


Se añadió ácido trifluoroacético (0,12 ml) a una solución del compuesto (260 mg) del Ejemplo 18 en cloroformo (12,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. La mezcla se evaporó para retirar el disolvente, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 neutro, acetato de etilo / hexano = 50 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 20 %) y, a continuación, se recrystalizó (metanol / cloroformo / hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 113) (101 mg, polvo incoloro). Punto de fusión: 183,0 °C a 185,0 °C

Ejemplo 20

N-[(R)-1-[4-Etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-4-metoxibencenosulfonamida (Compuesto 175)

[Fórmula 54]



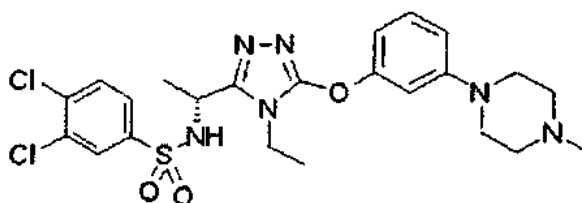
A una solución del compuesto (12,5 mg) del Ejemplo 1-(7) en THF (0,3 ml), se añadió trietilamina (25 μl) y, a continuación, se añadió una solución de 4-metoxibencenosulfonilcloruro (15,5 mg) en THF (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. PSA (nombre de producto: amina soportada sobre polímero de VARIAN Inc., 1,4 mequiv./g) (75 μl) se añadió a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La materia insoluble se retiró por filtración, y el residuo resultante se evaporó para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (OH SiO_2 ácido, acetato de etilo / hexano = 50 - 100 %, metanol / cloroformo = 10 %) para dar 10,7 mg del compuesto del título (Compuesto 175) como un polvo incoloro.

APCI MS (M-H)⁻: 419, APCI MS (M+H)⁺: 421

Ejemplo 21

- 5 3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil)-bencenosulfonamida
(Compuesto 45)

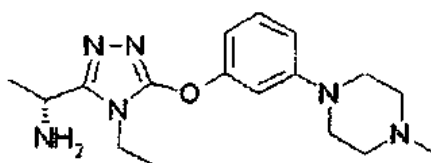
[Fórmula 55]



- 10 (1) El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(7) (el procedimiento se describirá de manera específica en lo sucesivo).

(R)-1-[4-Etil-5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etilamina

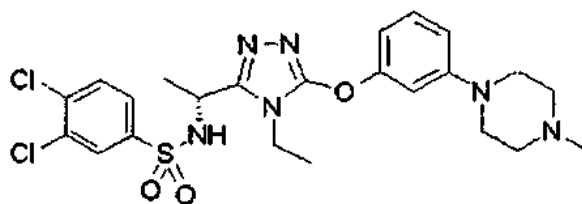
[Fórmula 56]



- 15 En un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión, N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) (4,0 ml), 3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenol (500 mg), y carbonato de cesio (2,21 g) se añadieron al compuesto (750 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(6), y la mezcla se agitó a 160 °C durante tres horas. La mezcla se llevó a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, cloroformo / metanol = 50/1 - 30/1) para dar el compuesto del título (compuesto oleoso de color amarillo, 427 mg).
- 20 RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52 - 2,61 (m, 4 H), 3,22 - 3,27 (m, 4 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,71 - 6,80 (m, 2 H), 6,99 - 7,03 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H)
- 25 (2) El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(8) (el procedimiento se describirá de manera específica en lo sucesivo).

- 30 3,4-Dicloro-N-((R)-1-[4-etil-5-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenoxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil)-bencenosulfonamida
(Compuesto 45)

[Fórmula 57]



- 35 Trietilamina (0,41 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,232 ml) se añadieron a temperatura ambiente a una solución del compuesto (427 mg) del Ejemplo 21-(1) en THF (8,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, cloroformo / metanol = 50/1 - 30/1) y, a continuación, se recrystalizó (acetato de etilo - hexano) para dar 280 mg del compuesto del título (Compuesto 45) como un polvo incoloro.

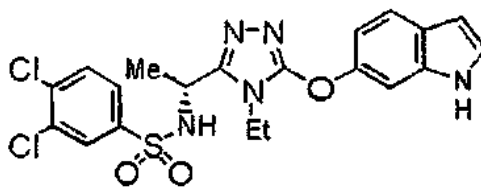
40

Punto de fusión: 194,0 °C a 196,0 °C

Ejemplo 22

5 3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(1H-indol-6-iloxi)-4H-1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 64)

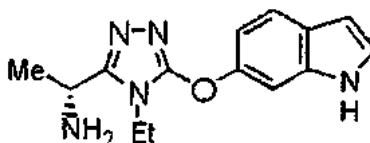
[Fórmula 58]



10 (1) El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(7) (el procedimiento se describirá de manera específica en lo sucesivo).

(R)-1-[4-Etil-5-(1H-indol-6-iloxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etilamina

[Fórmula 59]

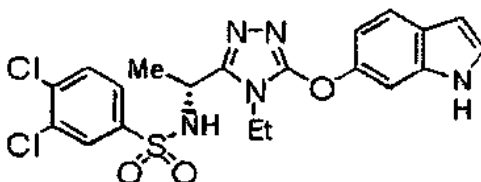


15 En un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión, N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) (5,0 ml), 1H-indol-6-ol (601 mg), y carbonato de cesio (2,94 g) se añadieron al compuesto (1,00 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(6), y la mezcla se agitó a 200 °C durante una hora y, a continuación, se llevó a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se
20 filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. A continuación, el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, cloroformo / metanol = 50/1 - 30/1) para dar el compuesto del título (compuesto oleoso de color amarillo, 750 mg). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 3,98 - 4,10 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,30 - 6,39 (m, 1 H), 6,87 - 7,00 (m, 2 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 9,55 (s, 1 H)

25 (2) El siguiente compuesto se obtuvo por el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(8) (el procedimiento se describirá de manera específica en lo sucesivo).

30 3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(1H-indol-6-iloxi)-4H-1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 64)

[Fórmula 60]

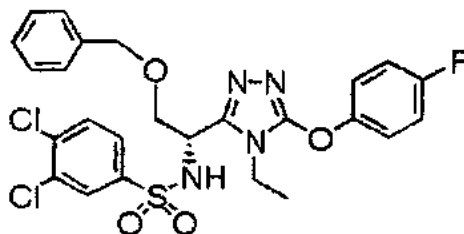


35 Trietilamina (0,77 ml) y cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (1,02 g) se añadieron a temperatura ambiente al compuesto (748 mg) del Ejemplo 22-(1) en THF (10,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, cloroformo / metanol = 30/1) y, a continuación, se recrystalizó (CHCl₃/MeOH/hexano) para dar 815 mg del compuesto del título (Compuesto 64) como un polvo incoloro.
Punto de fusión: 223,0 °C a 224,0 °C

Ejemplo 23

N-[(S)-2-Benciloxi-1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 695)

[Fórmula 61]



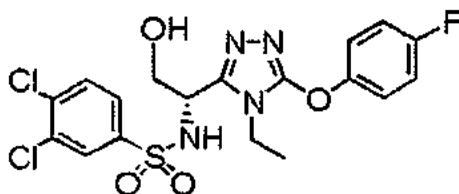
Comenzando a partir de éster metílico del ácido (R)-2-amino-3-benciloxi-propiónico en lugar de éster metílico de N-(t-butoxicarbonil)-D-alanina que se usa en el Ejemplo 1-(1), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1 se repitió para dar el compuesto del título (Compuesto 695) como un polvo incoloro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 3,65 - 4,03 (m, 4 H), 4,35 (s, 2 H), 4,67 (c, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,03 - 7,39 (m, 10 H), 7,68 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H)

Ejemplo 24

3,4-Dicloro-N-[(S)-1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-hidroxietil]-bencenosulfonamida (Compuesto 696)

[Fórmula 62]



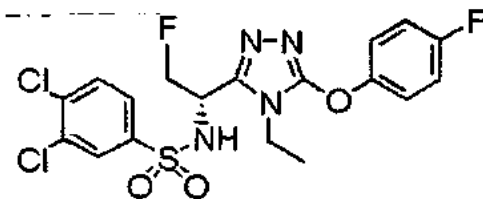
AlCl_3 (49 mg) y PhNMe_2 (148 mg) se añadieron a una solución del compuesto (69 mg) del Ejemplo 23 en CH_2Cl_2 (2,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se añadió AcOEt , y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y, a continuación de lo anterior, con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. A continuación, el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 , AcOEt / hexano = 2/1) para dar 54 mg del compuesto del título (Compuesto 696) como un polvo incoloro.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 3,62 (dd, J = 4,8, 11,8 Hz, 1 H), 3,88 (dd, J = 4,8, 11,8 Hz, 1 H), 4,05 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 3 H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1 H)

Ejemplo 25

3,4-Dicloro-N-[(S)-1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-fluoroetil]-bencenosulfonamida (Compuesto 689)

[Fórmula 63]



Una solución de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) (16 mg) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añadió a 0 °C a una solución del compuesto (45 mg) del Ejemplo 24 en CH_2Cl_2 (2,0 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una

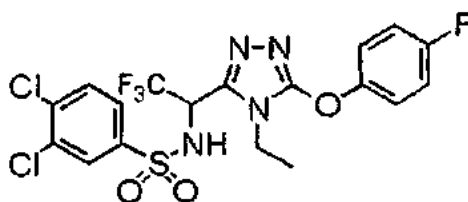
hora. La solución de reacción se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró, se evaporó a presión reducida para retirar el disolvente. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 , AcOEt / hexano = 30 - 50 %) para dar 6 mg del compuesto del título (Compuesto 696) en forma de un polvo amarillo pálido.

- 5 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 4,01 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,45 - 4,86 (m, 3 H), 6,98 (a, 1 H), 7,05 - 7,36 (m, 4 H), 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H)

Ejemplo 26

- 10 3,4-Dicloro-N-[1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2,2,2-trifluoroetil]-bencenosulfonamida (Compuesto 687)

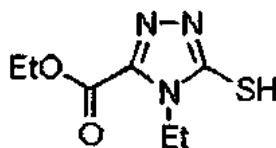
[Fórmula 64]



Éster etílico del ácido 4-etil-5-mercapto-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

15

[Fórmula 65]

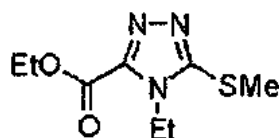


- (1) A una solución de formiato de dietilo (48,64 g) en MeOH (100 ml), una solución de hidrazina monohidratada (16,33 g) en MeOH (100 ml) se añadió gota a gota a -5°C durante 1,5 horas, y etilisotiocianato (29,00 g) se añadió a la misma temperatura. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La materia insoluble se retiró por filtración, y el residuo resultante se evaporó para retirar el disolvente. El sólido resultante se lavó con una solución mixta de hexano / AcOEt (1/1) y se secó, y el polvo de color blanco resultante (55,30 g) se añadió a una solución acuosa (228 ml) de NaOH (913 mg). La mezcla se agitó a 70°C durante cuatro horas, a temperatura ambiente durante una noche y, a continuación, a 100°C durante siete horas. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 1/3 y, a continuación, se añadió una solución de NH_4Cl acuoso saturado (300 ml). El precipitado blanco resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (15,06 g) como un polvo incoloro.

- 20 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,38 (t, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,45 (t, $J = 6,5$ Hz, 3 H), 4,40 - 4,57 (m, 4 H), 11,58 - 11,84 (m, 1 H)

Éster etílico del ácido 4-etil-5-metanosulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

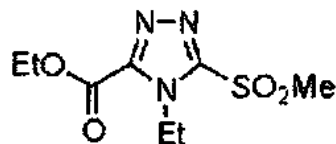
[Fórmula 66]



35

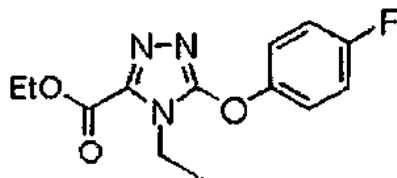
(2) Comenzando a partir del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 26-(1), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(4) se repitió para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento 84 %).

- 40 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,31 - 1,50 (m, 6 H), 2,80 (s, 3 H), 4,31 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,47 (c, $J = 7,1$ Hz, 2 H)

Éster etílico del ácido 4-etil-5-metanosulfonil-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico**[Fórmula 67]**

- 5 (3) Comenzando a partir del compuesto que se obtuvo en el Ejemplo 26-(2), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(5) se repitió para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento 84 %).

10 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,48 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,53 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,60 (s, 3 H), 4,53 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,75 (c, J = 7,2 Hz, 2 H)

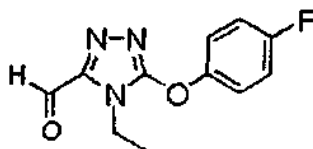
Éster etílico del ácido 4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico**[Fórmula 68]**

- 15 (4) A una suspensión de NaH (1,236 g, libre de aceite) en THF (68 ml), se añadió 4-fluorofenol (4,62 g) a 0 °C, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y una solución del compuesto (8,49 g) del Ejemplo 26-(3) en THF (20 ml) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y, a continuación de lo anterior, a 70 °C durante 1,5 horas. La temperatura se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla de reacción se añadió a una solución de NH_4Cl acuoso saturado (500 ml). La mezcla se extrajo con AcOEt (500 ml) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 ácido, AcOEt / hexano = 10 - 99 %) para dar el compuesto del título (5,144 g, sólido de color amarillo claro).

25 RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,35 - 1,52 (m, 6 H), 4,36 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,48 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,02 - 7,18 (m, 2 H), 7,28 - 7,48 (m, 2 H)

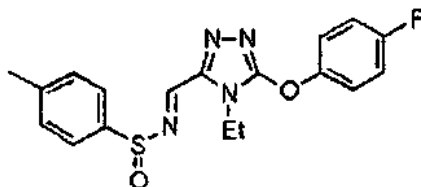
4-Etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-carbaldehído

30

[Fórmula 69]

- 35 (5) DiBAL-H (0,99 M, solución de tolueno, 36,1 ml) se añadió a -5 °C a una solución del compuesto (5,00 g) del Ejemplo 26-(4) en THF (50 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante tres horas. A continuación, 1 N-ácido clorhídrico se añadió a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO_2 neutro, AcOEt / hexano = 5 - 40 %) para dar el compuesto del título (2,22 g, incoloro y oleoso).

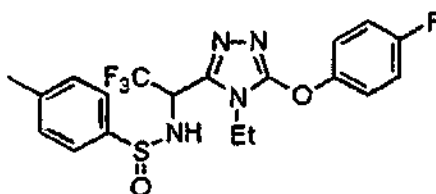
40 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 4,37 (J = 7,3 Hz, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,36 - 7,40 (m, 2 H)

4-Etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetilenoamida del ácido 4-metilbenceno sulfónico**[Fórmula 70]**

(6) Una solución del compuesto (1,00 g) que se obtuvo en el Ejemplo 26-(5), amida del ácido 4-metilbenceno sulfónico (660 mg), y carbonato de cesio (1,39 g) en cloroformo (21 ml) se agitó a 45 °C durante nueve horas. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (OH gel de sílice neutro, disolvente de elución: AcOEt / hexano 0 - 30 %) para dar el compuesto del título (630 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 4,27 - 4,43 (m, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 4 H), 7,57 - 7,62 (m, 2 H), 8,85 (s, 1 H)

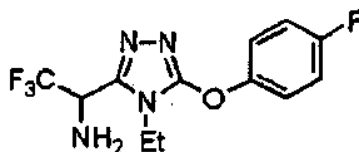
N-[1-[4-Etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]2,2,2-trifluoroetil]-4-metilbenzamida (Compuesto de Referencia)

[Fórmula 71]

(7) Bajo una atmósfera de argón, una solución de (trifluorometil)trimetil silano (120 μl) en THF (5,0 ml) se añadió a -35 °C a una suspensión del compuesto (200 mg) del Ejemplo 26-(6) y fluoruro de tetrametilo (60 mg) en THF (5,0 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y media. Una porción adicional de fluoruro de tetrametilo (60 mg) y, a continuación de lo anterior, una porción adicional de (trifluorometil)trimetil silano (60 mg) se añadieron a la solución de reacción a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas y se calentó a -10 °C, y se añadió una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (-OH gel de sílice neutro, AcOEt / hexano 0 - 40 %) para dar el compuesto del título (219 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,80 - 3,87 (m, 2 H), 4,86 - 4,92 (m, 1 H), 5,59 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 2 H), 7,27 - 7,31 (m, 2 H), 7,32 - 7,37 (m, 2 H), 7,53 - 7,59 (m, 2 H)

1-[4-Etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2,2,2-trifluoroetilamina

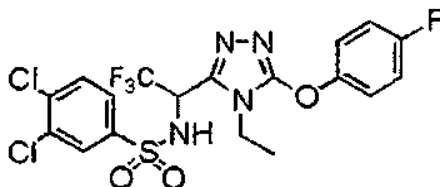
[Fórmula 72]

(8) HCl (4 N, solución de dioxano, 1,25 ml) se añadió a temperatura ambiente a una solución del compuesto (215 mg) del Ejemplo 26-(7) en metanol (5,0 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH SiO_2 , AcOEt / hexano 0 - 50 %) para dar el compuesto del título (82 mg) en forma de una sustancia oleosa incolora.

(600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 4,47 - 4,54 (m, 1 H), 7,06 - 7,12 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H)

3,4-Dicloro-N-[1-[4-etil-5-(4-fluorofenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2,2,2-trifluoroetil]-bencenosulfonamida (Compuesto 687) (Compuesto de Referencia)

[Fórmula 73]



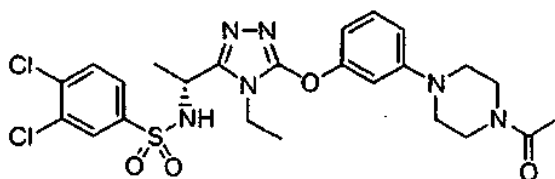
(9) Comenzando a partir del compuesto (79 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 26-(8), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1-(8) se repitió para dar el compuesto del título (3 mg) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

(600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,91 - 4,07 (m, 2 H), 5,06 - 5,13 (m, 1 H), 7,07 - 7,16 (m, 2 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,50 - 7,57 (m, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H)

Ejemplo 27

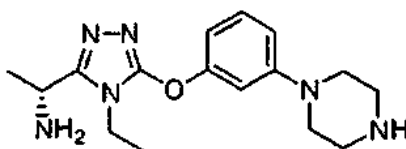
N-((R)-1-[5-[3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-fenoxi]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil)-3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 697)

[Fórmula 74]



(R)-1-[4-Etil-5-(3-piperazin-1-il-fenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etilamina

[Fórmula 75]

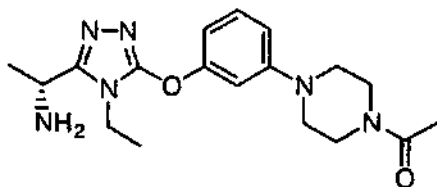


(1) En un tubo de ensayo con tapón de rosca resistente a la presión, DMPU (10 ml), 3-piperazinilfenol (1,34 g), y Cs₂CO₃ (6,13 g) se añadieron al compuesto (2,08 g) que se obtuvo en el Ejemplo 1-(6), y la mezcla se agitó a 200 °C durante 40 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se concentró a presión reducida, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, AcOEt en MeOH/CHCl₃ = 1/50) para dar el compuesto del título (compuesto oleoso de color amarillo, 1,17 g).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,98 - 3,04 (m, 4 H), 3,14 - 3,19 (m, 4 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,13 - 4,18 (m, 1 H), 6,70 - 6,80 (m, 2 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H)

1-(4-[3-[5-((R)-1-Aminoetil)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-fenil]-piperazin-1-il)-etanona

[Fórmula 76].

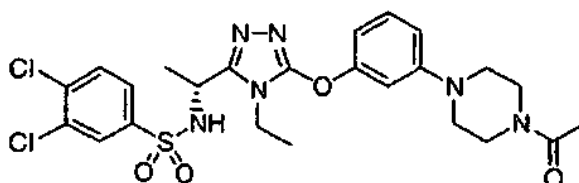


(2) AcCl (0,24 ml) se añadió a -30 °C a una solución del compuesto (1,06 g) del Ejemplo 27-(1) y Et₃N (1,4 ml) en THF (20 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. A continuación, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante otras cinco horas. La mezcla de reacción se concentró, y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía en columna (OH SiO₂ neutro, MeOH/CHCl₃ = 1/5) para dar una mezcla (315 mg, sólido incoloro) del compuesto del título y clorhidrato de trietilamina.

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,72 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3,14 - 3,23 (m, 4 H), 3,57 - 3,64 (m, 2 H), 3,71 - 3,77 (m, 2 H), 3,87 - 4,10 (m, 2 H), 4,57 - 4,66 (m, 1 H), 6,70 - 6,81 (m, 2 H), 6,95 - 6,99 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H)

N-((R)-1-[5-[3-(4-Acetilpiperazin-1-il)-fenoxi]-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil)-3,4-diclorobencenosulfonamida (Compuesto 697)

[Fórmula 77]



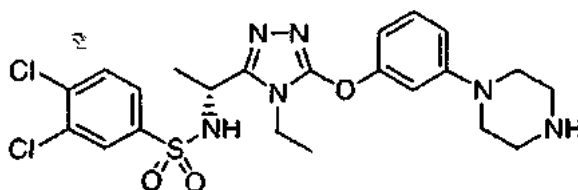
(3) Se añadió agua a una mezcla (307 mg) de 1-(4-[3-[5-((R)-1-aminoetil)-4-etil-4H-[1,2,4]triazol-3-iloxi]-fenil]-piperazin-1-il)-etanona que se obtuvo en el Ejemplo 27-(2) y clorhidrato de trietilamina, cloruro de 3,4-diclorobencenosulfonilo (0,13 ml), y K₂CO₃ (355 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se filtró y se purificó por cromatografía en columna (NH SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/50) para dar el compuesto del título (Compuesto 697) (117 mg, jarabe incoloro).

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,52 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,14 (s, 3 H), 3,14 - 3,27 (m, 4 H), 3,56 - 3,64 (m, 2 H), 3,72 - 3,80 (m, 2 H), 3,88 - 4,01 (m, 2 H), 4,58 - 4,68 (m, 1 H), 5,98 - 6,06 (m, 1 H), 6,72 - 6,82 (m, 2 H), 6,95 - 7,01 (m, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H)

Ejemplo 28

3,4-Dicloro-N-[(R)-1-[4-etil-5-(3-piperazin-1-il-fenoxi)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-etil]-bencenosulfonamida (Compuesto 683)

[Fórmula 78]



Una mezcla del compuesto (107 mg) que se obtuvo en el Ejemplo 27-(3), NaOH (105 mg), agua (2,0 ml), y EtOH (4,0 ml) se agitó a 80 °C durante una hora y después se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en

columna (NH SiO₂, MeOH/CHCl₃ = 1/30) y, a continuación, se recrystalizó (AcOEt / hexano) para dar el compuesto del título (Compuesto 683) (55 mg, polvo incoloro).

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) 8 ppm: 1,24 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,77 - 2,86 (m, 4 H), 3,03 - 3,10 (m, 4 H), 3,81 - 3,99 (m, 2 H), 4,67 - 4,75 (m, 1 H), 6,56 - 6,62 (m, 1 H), 6,76 - 6,85 (m, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,93 - 7,97 (m, 1 H)

Punto de fusión: 175,0 °C a 178,0 °C

Los compuestos que se muestran en la Tabla 1 se obtuvieron usando los compuestos de partida correspondientes y los procedimientos que se muestran en los Ejemplos 1 a 28, con formación de una sal cuando sea necesario.

Los compuestos que se obtienen en los Ejemplos en lo que antecede también se muestran en la Tabla 1 junto con los otros compuestos.

Ejemplo de prueba 1 (ensayo de unión de S1P₁)

Usando una fracción de membrana de cepa celular HEK-293 con transferencia del gen de Edg-1 (S1P₁) humano, la acción de inhibición de la unión de Edg-1 (S1P₁) de los compuestos de la presente invención se determinó de acuerdo con el método que se describe en la bibliografía (Science. 2002, 296: 346) (mostrando una unión de K_d = 0,15 nM, B_{max} = 2,5 fmol / µg para [³³P]-S1P). La fracción de membrana se obtuvo tratando las células con un tampón solubilizador (Tris / HCl 1 mM, pH 7,2) durante 10 minutos en hielo, centrifugando a 1000 x g durante 5 minutos para retirar las fracciones insolubles y, a continuación, centrifugando a 40000 x g durante 30 minutos a 4 °C. La fracción de membrana resultante se disolvió en un tampón de unión (Tris-HCl 20 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, NaF 15 mM, desoxipiridoxina 2 mM, BSA libre de ácidos grasos 4 mg / ml) y, a continuación, se añadieron [³³P]-S1P (fabricado por ARC, concentración final 0,1 nM) y una solución de DMSO (concentración final del compuesto 10⁻⁵ M, concentración final de DMSO 0,1 %) del compuesto de prueba. A continuación de lo anterior, la mezcla se agitó y, a continuación, se trató durante una hora a 30 °C. Usando un recolector, la fracción de membrana se recogió sobre el filtro unifilter-96 GF/C (fabricado por Perkin Elmer), se realizó cuatro veces un lavado con el tampón de unión, y el filtro se secó. Se añadieron veinticinco µl de Microscint 0 (fabricado por Perkin Elmer), y la radioactividad se midió usando Top Count NXT (fabricado por Packard) para calcular la cantidad (A) de [³³P]-S1P unido a la fracción de membrana en el momento en el que se añadió el compuesto.

El mismo procedimiento se realizó en ausencia del compuesto de prueba, y se calculó la cantidad (B) de [³³P]-S1P unido. Además, el mismo procedimiento se realizó en ausencia del compuesto de prueba mediante el uso de células HEK- 293 en las que no se introdujo gen de Edg-1 (S1P₁) alguno, y se calculó la cantidad de fondo (C) de [³³P]-S1P unido.

Las tasas de inhibición de la unión de Edg-1 (S1P₁) del compuesto calculadas usando la siguiente ecuación se muestran en la Tabla 1.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = [1 - (A - C) / (B - C)] \times 100$$

Además, se calcularon concentraciones (IC₅₀) en el momento en el que la unión en ausencia del compuesto de prueba se inhibió en un 50 %. El ensayo de unión de sistema de membrana se realizó en presencia de compuestos de prueba con diversas concentraciones, y las tasas de inhibición de la unión de Edg-1 (S1P₁) se calcularon usando la ecuación en lo que antecede. A continuación, se calcularon los valores de IC₅₀ usando Origin (Lightstone Corp.), un soporte lógico para análisis de los datos.

Cada uno de los compuestos en lo sucesivo tenía un valor de IC₅₀ de 35 nM o menos y mostró una actividad particularmente intensa.

Compuestos 5, 13, 16, 18, 21, 23, 25, 26, 32, 35, 37, 43, 46, 64, 69, 76, 101, 102, 109, 122, 123, 125, 131, 134, 141, 142, 145, 665.

Los siguientes compuestos tenían un valor de IC₅₀ de 10 nM o inferior, y mostraron una actividad incluso más intensa.

Compuestos 24, 39, 40, 70, 75, 87, 93, 94, 107, 111, 112, 121, 132, 133, 137, 138, 139, 140, 147, 151, 663, 666, 667, 669, 671, 681, 683, 690.

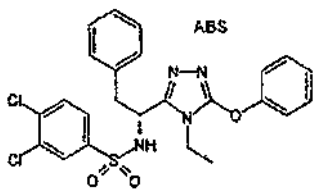
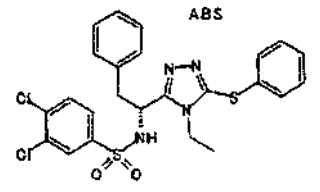
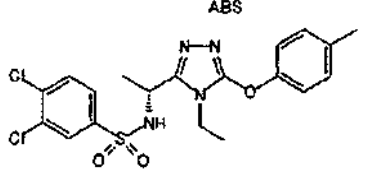
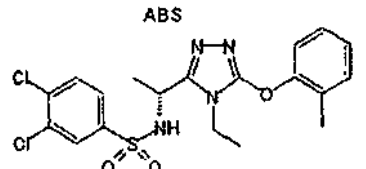
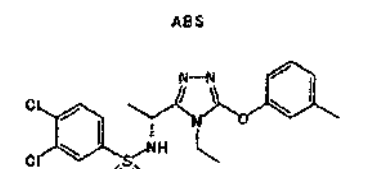
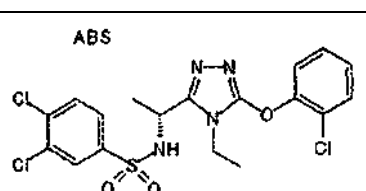
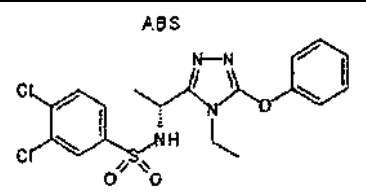
Valores de IC₅₀ específicos de los compuestos individuales son tal como sigue (unidad: nM).

Compuesto 3: 4,2. Compuesto 7: 35,5. Compuesto 8: 18,5. Compuesto 10: 17,5. Compuesto 11: 8,9. Compuesto 12: 20,0. Compuesto 14: 6,4. Compuesto 15: 32,5. Compuesto 22: 14,0. Compuesto 28: 3,1. Compuesto 34: 2,0. Compuesto 36: 17,5. Compuesto 38: 11,7. Compuesto 42: 22,0. Compuesto 45: 4,2. Compuesto 46: 28,5. Compuesto 49: 6,0. Compuesto 61: 39,0. Compuesto 73: 2,2. Compuesto 74: 15,0. Compuesto 83: 8,1. Compuesto 88: 5,4. Compuesto 99: 25,0. Compuesto 100: 18,5. Compuesto 105: 2,9. Compuesto 108: 18,0. Compuesto 120: 1,7. Compuesto 129: 20,0. Compuesto 130: 2,9. Compuesto 136: 8,1. Compuesto 143: 7,3. Compuesto 144: 7,9.

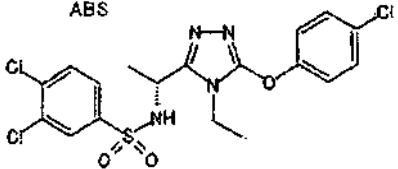
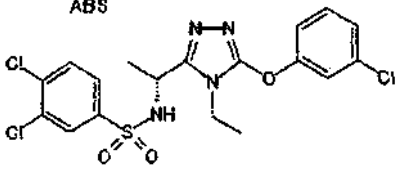
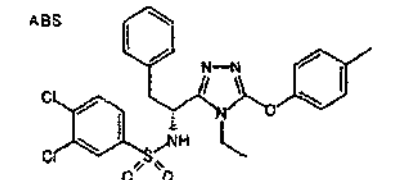
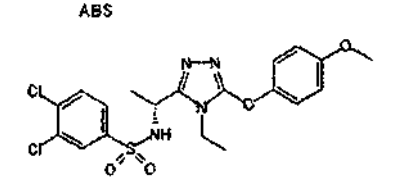
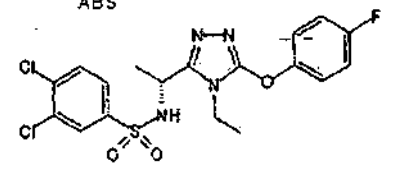
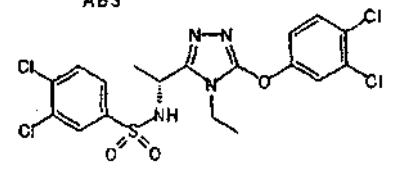
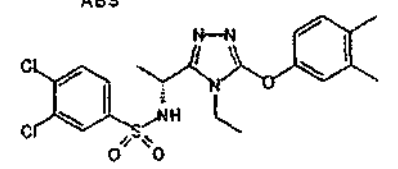
Compuesto 146: 12,0. Compuesto 148: 1,9. Compuesto 149: 7,8. Compuesto 670: 5,2. Compuesto 678: 10,2. Compuesto 680: 1,4. Compuesto 688: 1,5. Compuesto 691: 2,6. Compuesto 692: 5,1. Compuesto 694: 2,9. Compuesto 698: 2,3.

5

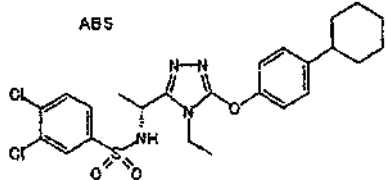
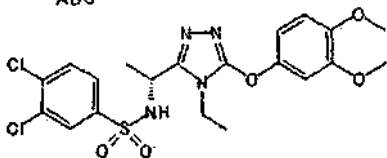
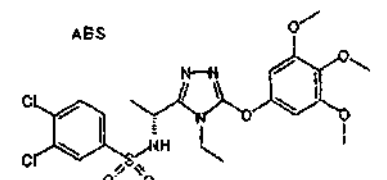
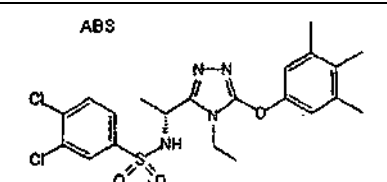
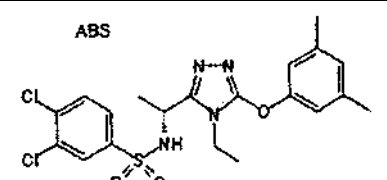
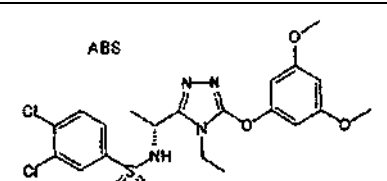
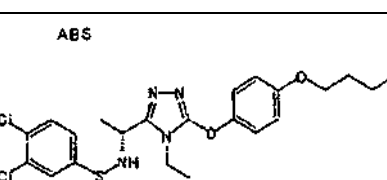
[Tabla 1-1]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 1		182,0 - 184,0	100,8
Compuesto 2		134,0 - 138,0	97,8
Compuesto 3		183,5 - 187,5	98,7
Compuesto 4		198,5 - 200,5	95,7
Compuesto 5		160,0 - 161,0	97,3
Compuesto 6		180,0 - 190,0	98,2
Compuesto 7		159,5 - 161,5	99,4

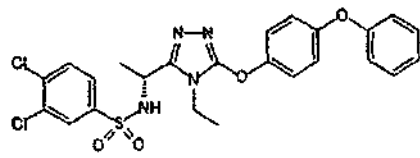
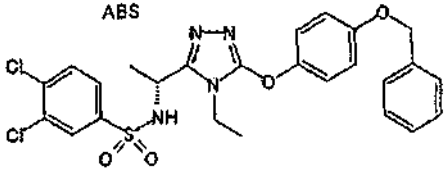
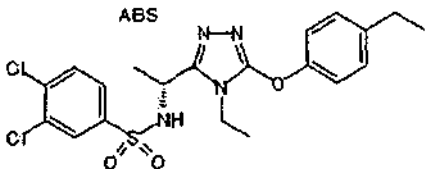
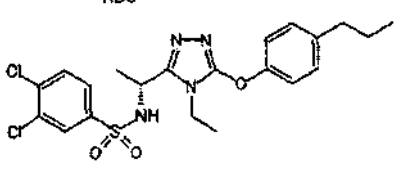
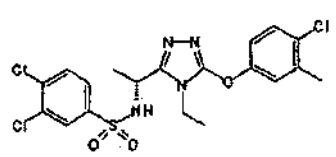
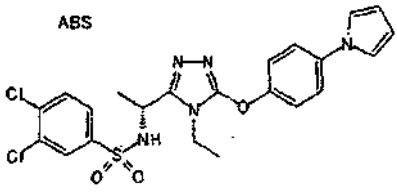
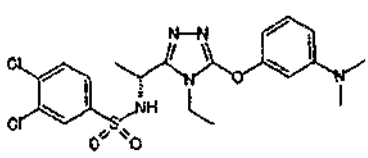
[Tabla 1-2]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 8	ABS 	179,0 - 179,5	100,1
Compuesto 9	ABS 	145,0 - 148,0	100,3
Compuesto 10	ABS 	182,5 - 184,5	99,8
Compuesto 11	ABS 	155,0 - 160,0	98,5
Compuesto 12	ABS 	190,0 - 192,0	99,2
Compuesto 13	ABS 	152,0 - 156,0	102,0
Compuesto 14	ABS 	161,0 - 162,5	99,5

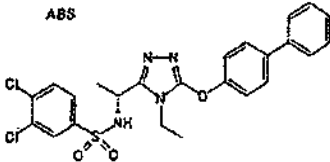
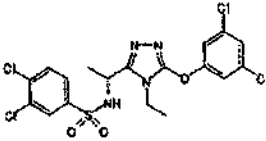
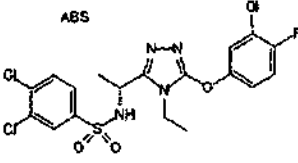
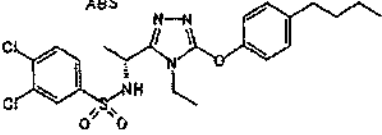
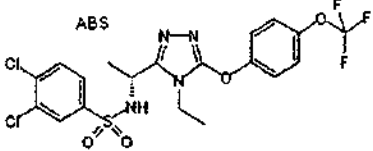
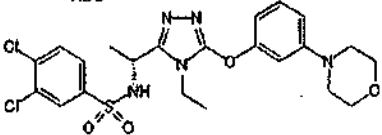
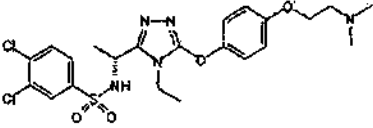
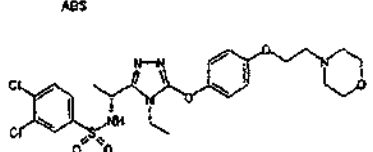
[Tabla 1-3]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 15	ABS 	200,0 - 205,0	102,7
Compuesto 16	ABS 	125,0 - 127,0	101,3
Compuesto 17	ABS 	129,5 - 131,5	95,4
Compuesto 18	ABS 	189,0 - 194,0	102,1
Compuesto 19	ABS 	145,0 - 150,0	97,9
Compuesto 20	ABS 	118,0 - 120,0	97,4
Compuesto 21	ABS 	146,5 - 149,5	96,7

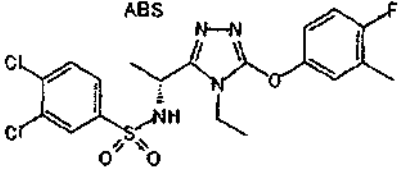
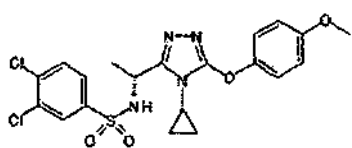
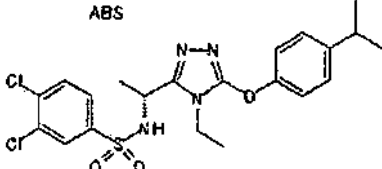
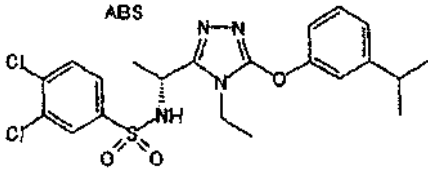
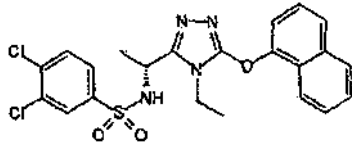
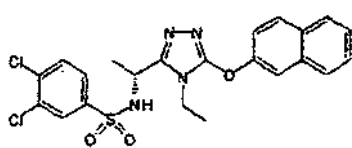
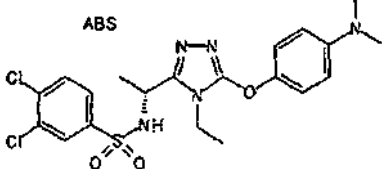
[Tabla 1-4]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 22	ABS 	163,0 - 167,5	95,4
Compuesto 23	ABS 	173,0 - 176,0	96,7
Compuesto 24	ABS 	172,5 - 173,0	101,0
Compuesto 25	ABS 	155,0 - 156,0	97,5
Compuesto 26	ABS 	159,0 - 164,0	97,9
Compuesto 27	ABS 	163,0 - 168,0	100,1
Compuesto 28	ABS 	165,0 - 170,0	104,4

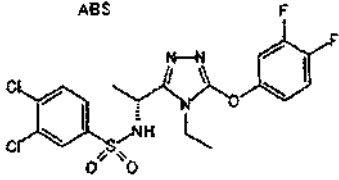
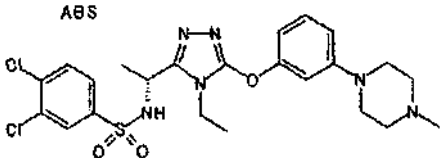
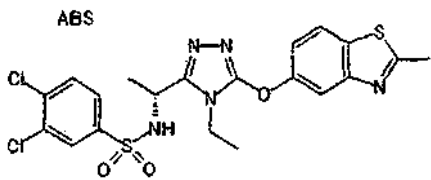
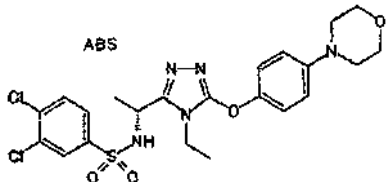
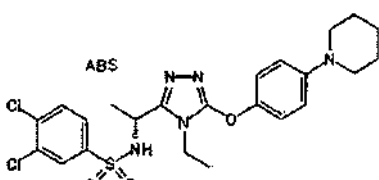
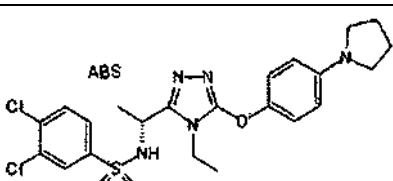
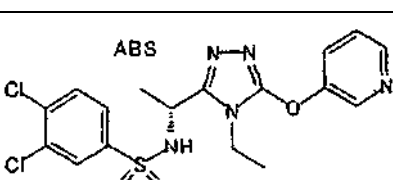
[Tabla 1-5]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 29	ABS 	177,0 - 178,5	101,4
Compuesto 30	ABS 	212,0 - 216,0	100,4
Compuesto 31	ABS 	143,0 - 146,0	101,2
Compuesto 32	ABS 	147,0 - 148,0	104,1
Compuesto 33	ABS 	173,5 - 174,5	100,8
Compuesto 34	ABS 	192,5 - 195,5	106,1
Compuesto 35	ABS 	156,0 - 159,0	100,4
Compuesto 36	ABS 	125,0 - 130,0	102,2

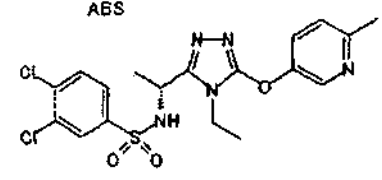
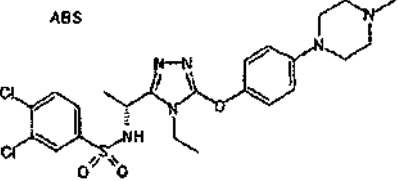
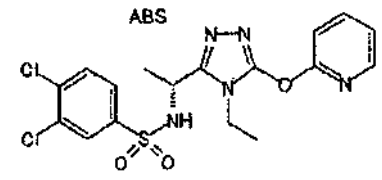
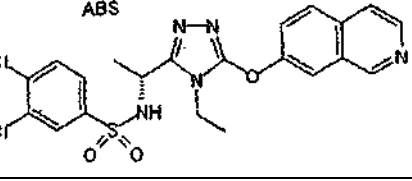
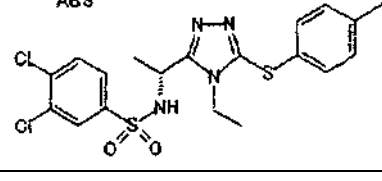
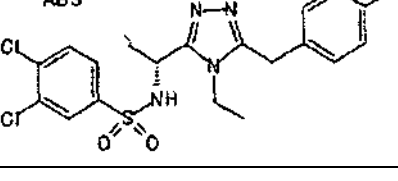
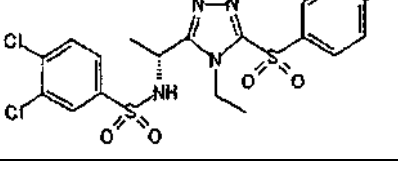
[Tabla 1-6]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 37		145,0 - 147,0	100,3
Compuesto 38		148,5 - 150,0	104,8
Compuesto 39		176,0 - 178,0	98,5
Compuesto 40		155,5 - 156,5	105,6
Compuesto 41		166,0 - 170,0	92,0
Compuesto 42		176,5 - 179,5	102,4
Compuesto 43		182,5 - 185,0	99,8

[Tabla 1-7]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 44		140,0 - 145,5	100,1
Compuesto 45		194,0 - 196,0	106,0
Compuesto 46		247,0 - 250,0	94,6
Compuesto 47		191,0 - 192,0	102,3
Compuesto 48		195,5 - 196,5	96,7
Compuesto 49		198,0 - 199,0	102,5
Compuesto 50		129,0 - 130,0	92,9

[Tabla 1-8]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 51	ABS 	148,5 - 150,5	99,9
Compuesto 52	ABS 	203,0 - 205,0	100,2
Compuesto 53	ABS 	172,0 - 173,0	86,8
Compuesto 54	ABS 	192,0 - 193,0	104,1
Compuesto 55	ABS 	141,0 - 143,0	80,6
Compuesto 56	ABS 	189,0 - 191,0	88,3
Compuesto 57	ABS 	164,0 - 165,0	

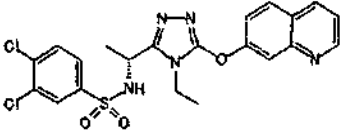
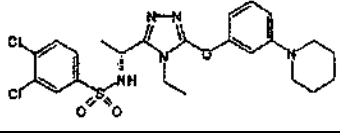
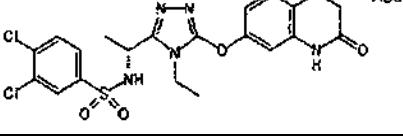
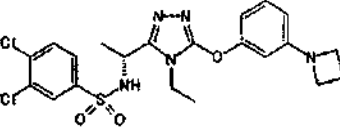
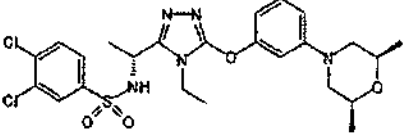
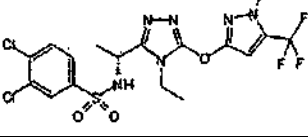
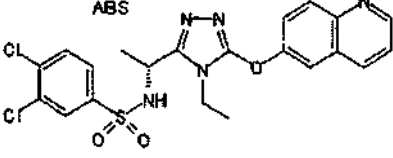
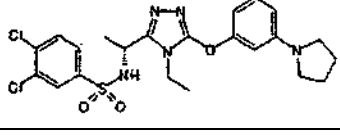
[Tabla 1-9]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 58	ABS	181,0 - 183,0	99,7
Compuesto 59	ABS	169,5 - 170,5	94,3
Compuesto 60	ABS	192,5 - 195,0	98,9
Compuesto 61	ABS	93,0 - 99,0	102,2
Compuesto 62	ABS	186,0 - 188,5	83,5
Compuesto 63	ABS	216,5 - 217,5	104,7
Compuesto 64	ABS	223,0 - 224,0	100,8

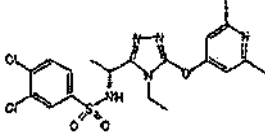
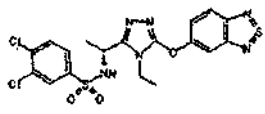
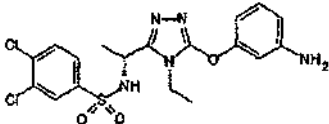
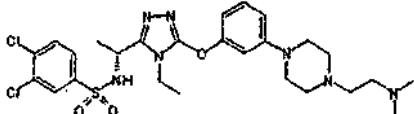
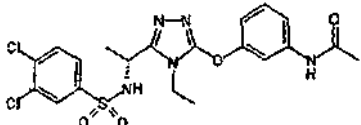
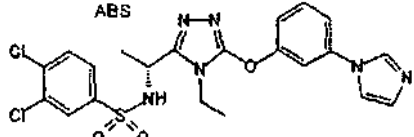
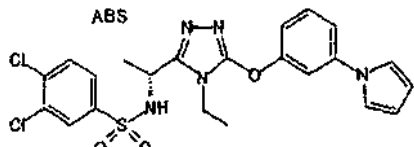
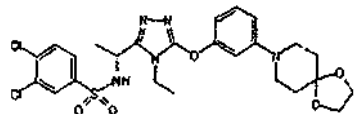
[Tabla 1-10]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 65	ABS	201,0 - 202,0	105,3
Compuesto 66	ABS	183,0 - 190,0	93,4
Compuesto 67	ABS	182,0 - 188,0	95,5
Compuesto 68	ABS	212,0 - 223,0	100,9
Compuesto 69	ABS	119,0 - 120,5	103,2
Compuesto 70	ABS	144,0 - 146,0	96,5
Compuesto 71	ABS	126,0 - 135,0	99,3

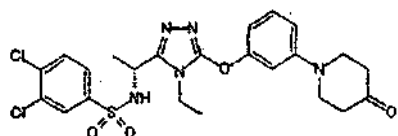
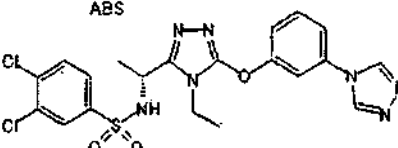
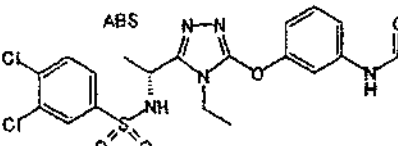
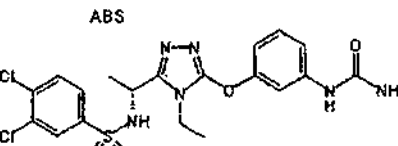
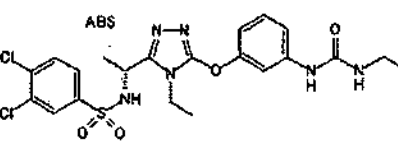
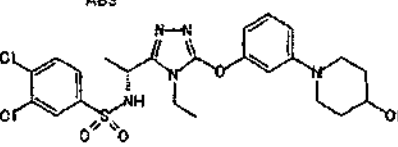
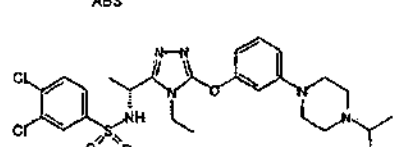
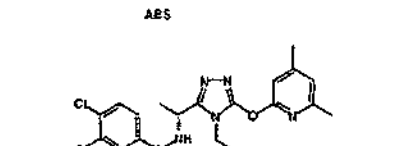
[Tabla 1-11]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 72	ABS 	198,0 - 200,5	99,0
Compuesto 73	ABS 	185,0 - 187,0	103,3
Compuesto 74	ABS 	218,5 - 227,0	104,9
Compuesto 75	ABS 	177,0 - 179,0	95,0
Compuesto 76	ABS 	151,5 - 153,5	99,2
Compuesto 77	ABS 	123,0 - 127,0	99,7
Compuesto 78	ABS 	178,0 - 179,0	90,7
Compuesto 79	ABS 	190,0 - 195,0	103,7

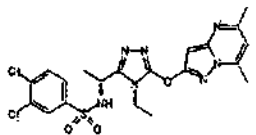
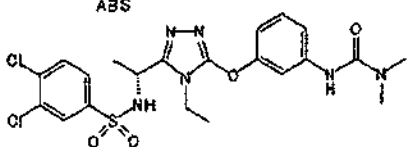
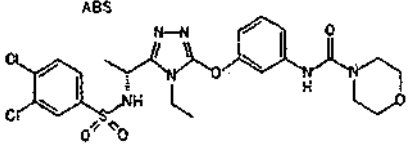
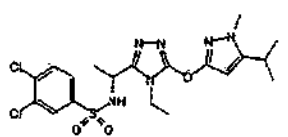
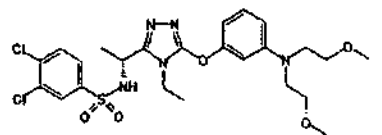
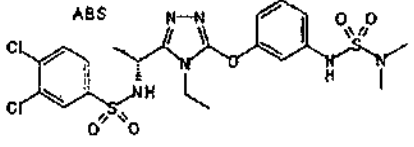
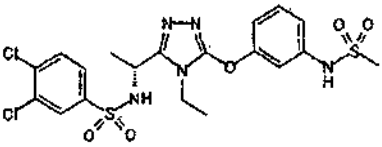
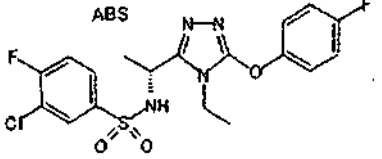
[Tabla 1-12]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 80	ABS 	164,0 - 165,0	87,6
Compuesto. 81	ABS 	160,0 - 165,0	93,2
Compuesto 82	ABS 	142,0 - 145,0	100,8
Compuesto 83	ABS 	170,0 - 173,0	100,7
Compuesto 84	ABS 	160,0 - 165,0	100,5
Compuesto 85	ABS 	133,0 - 134,0	100,0
Compuesto 86	ABS 	176,0 - 177,0	106,7
Compuesto 87	ABS 	174,0 - 179,0	99,9

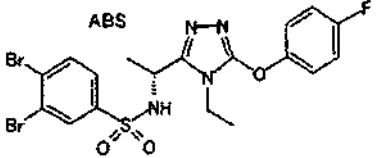
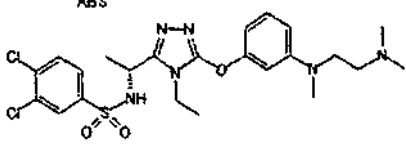
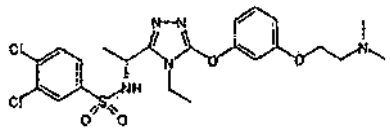
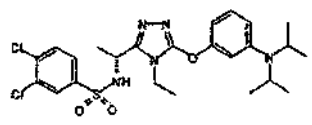
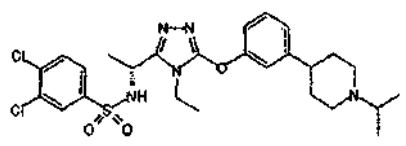
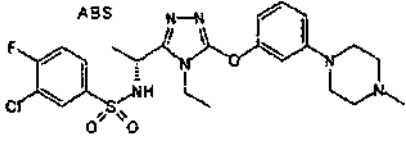
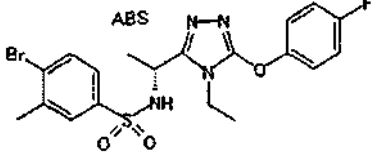
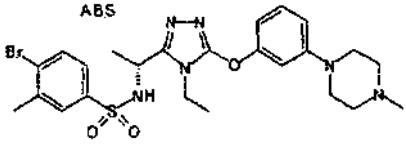
[Tabla 1-13]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 88	ABS 	188,5 - 190,5	99,5
Compuesto 89	ABS 	101,0 - 103,0	90,3
Compuesto 90	ABS 	168,0 - 170,0	99,0
Compuesto 91	ABS 	137,0 - 138,0	90,6
Compuesto 92	ABS 	118,0 - 120,0	92,1
Compuesto 93	ABS 	167,5 - 169,5	99,9
Compuesto 94	ABS 	190,0 - 192,0	106,4
Compuesto 95	ABS 	205,0 - 208,5	92,4

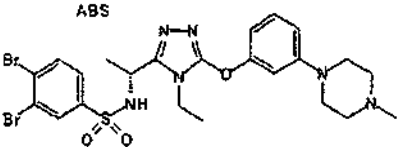
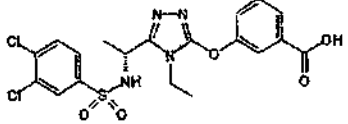
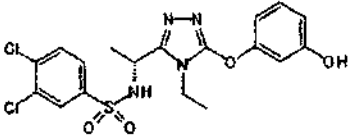
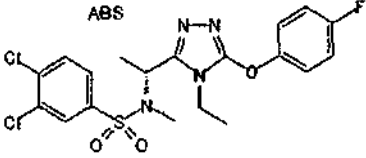
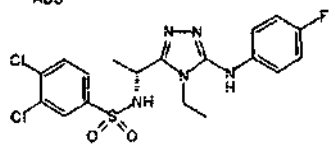
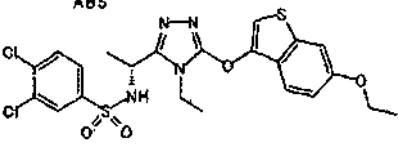
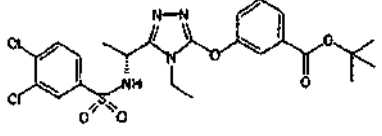
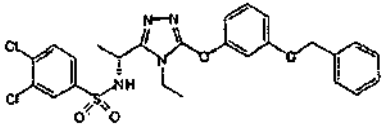
[Tabla 1-14]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 96	ABS 	191,0 - 194,0	78,7
Compuesto 97	ABS 	158,0 - 159,0	93,0
Compuesto 98	ABS 	143,0 - 144,0	100,4
Compuesto 99	ABS 	103,0 - 105,5	102,4
Compuesto 100	ABS 		109,9
Compuesto 101	ABS 	142,0 - 143,0	100,9
Compuesto 102	ABS 	117,0 - 118,0	104,2
Compuesto 103	ABS 	146,5 - 147,5	91,2

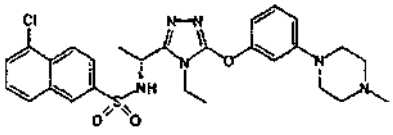
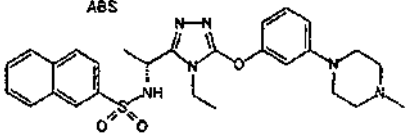
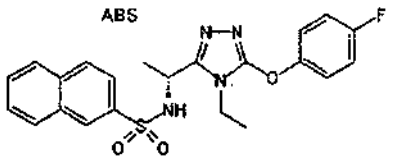
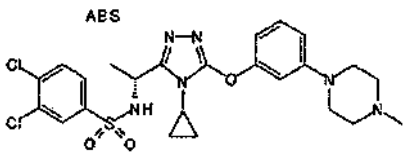
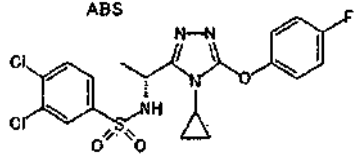
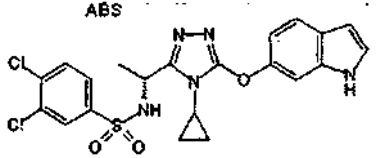
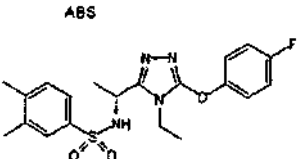
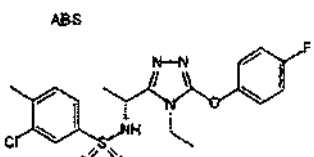
[Tabla 1-15]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 104		187,0 - 187,5	95,2
Compuesto 105		121,0 - 123,0	104,4
Compuesto 106		132,0 - 134,0	110,2
Compuesto 107		159,0 - 162,0	103,8
Compuesto 108		175,0 - 180,0	101,3
Compuesto 109		152,0 - 153,0	103,5
Compuesto 110		187,5 - 188,5	103,6
Compuesto 111		204,0 - 205,0	108,7

[Tabla 1-16]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 112		171,0 - 173,0	99,2
Compuesto 113		183,0 - 185,0	74,2
Compuesto 114		185,0 - 186,0	94,5
Compuesto 115		125,5 - 126,5	81,8
Compuesto 116		192,0 - 195,0	83,1
Compuesto 117		153,5 - 155,5	87,1
Compuesto 118			
Compuesto 119			

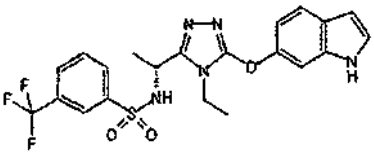
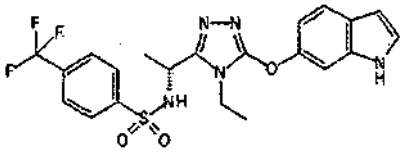
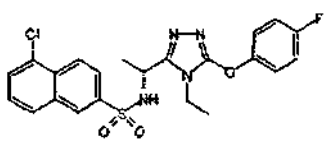
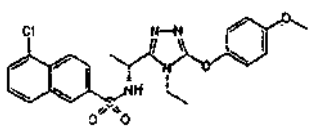
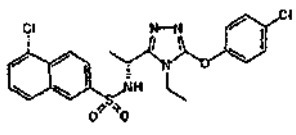
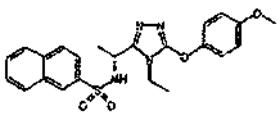
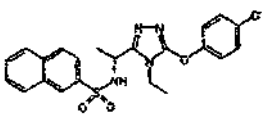
[Tabla 1-17]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 120	ABS 	211,5 - 216,5	93,03
Compuesto 121	ABS 	195,5 - 198,5	103,45
Compuesto 122	ABS 	167,0 - 170,0	81,93
Compuesto 123	ABS 	162,0 - 165,0	97,12
Compuesto 124	ABS 	178,5 - 180,0	97,44
Compuesto 125	ABS 	253,5 - 254,6	94,28
Compuesto 126	ABS 	176,5 - 178,0	91,80
Compuesto 127	ABS 		94,44

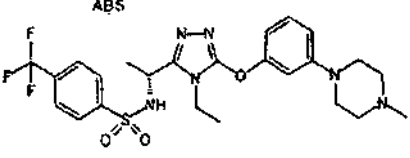
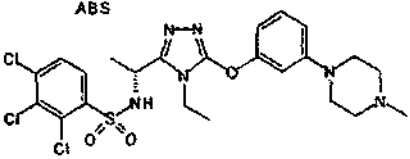
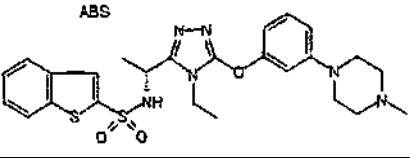
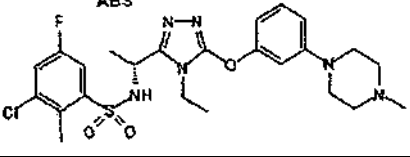
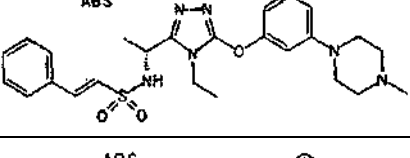
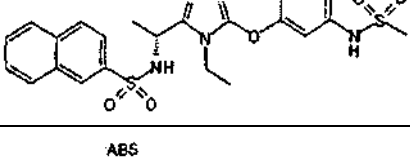
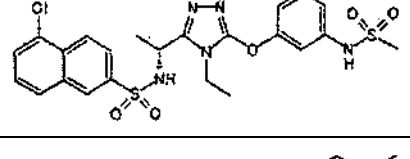
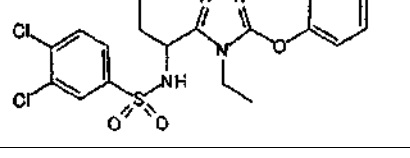
[Tabla 1-18]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 128	ABS	182,5 - 183,5	90,70
Compuesto 129	ABS	96,0 - 104,0	96,79
Compuesto 130	ABS	107,0 - 114,0	98,87
Compuesto 131	ABS	102,0 - 110,5	97,35
Compuesto 132	ABS	95,0 - 104,0	99,52
Compuesto 133	ABS	164,0 - 169,5	101,11
Compuesto 134	ABF	108,5 - 114,5	101,47

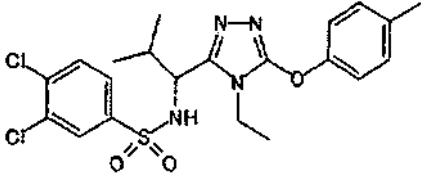
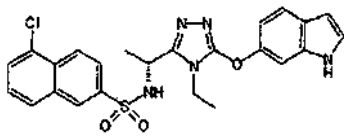
[Tabla 1-19]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 135	ABS 	188,5 - 192,0	100,63
Compuesto 136	ABS 	100,0 - 106,0	96,51
Compuesto 137	ABS 	173,5 - 177,0	101,74
Compuesto 138	ABS 	167,5 - 169,0	99,58
Compuesto 139	ABS 	174,0 - 177,0	101,46
Compuesto 140	ABS 	110,0 - 119,0	101,57
Compuesto 141	ABS 	169,0 - 173,0	104,70

[Tabla 1-20]

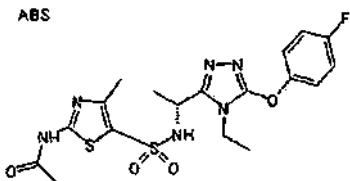
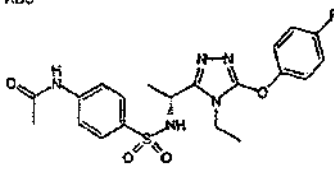
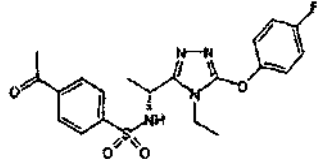
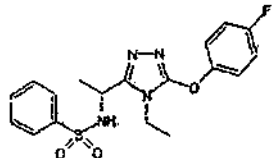
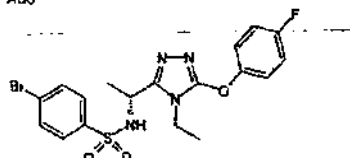
Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 142		183,0 - 184,0	98,11
Compuesto 143		144,0 - 145,0	99,89
Compuesto 144		187,0 - 188,0	99,38
Compuesto 145		150,0 - 152,0	101,30
Compuesto 146		121,0 - 122,0	101,65
Compuesto 147		141,0 - 143,0	102,74
Compuesto 148		154,5 - 155,5	102,47
Compuesto 149		212,0 - 214,5	100,70

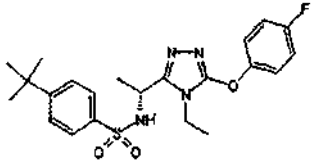
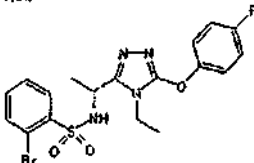
[Tabla 1-21]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 1		191,5 - 196,0	93,40
Compuesto 2	 ABS	252,0 - 255,0	102,84

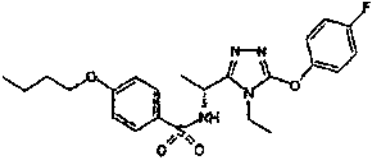
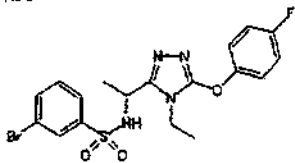
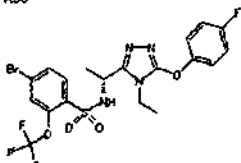
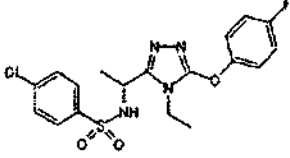
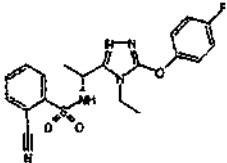
[Tabla 1-22]

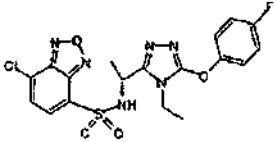
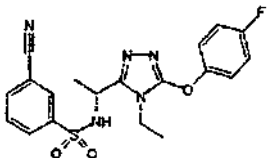
5

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 152	 ABS	467	469	
Compuesto 153	 ABS	446	448	
Compuesto 154	 ABS	431	433	92,3
Compuesto 155	 ABS	389	391	59,9
Compuesto 156	 ABS	467, 469	469, 471	106,6

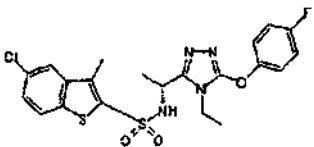
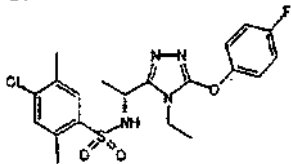
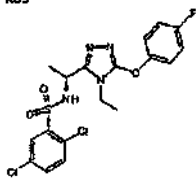
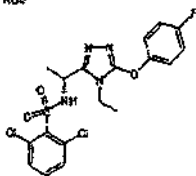
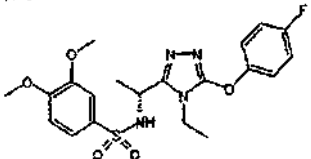
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 157	ABS 	445	447	74,6
Compuesto 158	ABS 	467, 469	469, 471	

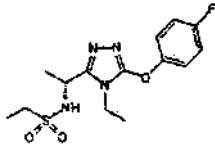
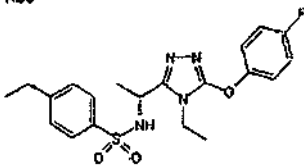
[Tabla 1-23]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 159	ABS 	461	463	
Compuesto 160	ABS 	467, 469	489, 471	96,9
Compuesto 161	ABS 	551, 553	553, 554	
Compuesto 162	ABS 	423	425	109,3
Compuesto 163	ABS 	414	416	

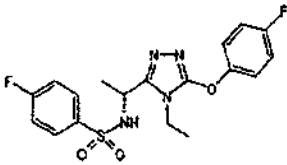
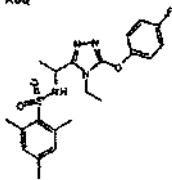
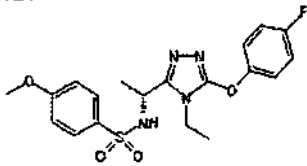
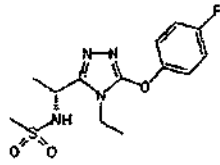
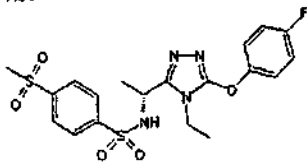
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 164	ABS 	465	467	
Compuesto 165	ABS 	414	416	72,9

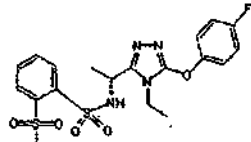
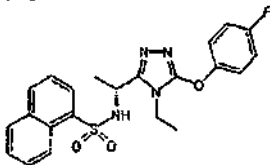
[Tabla 1-24]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 166	ABS 	493	495	
Compuesto 167	ABS 	451	453	113,3
Compuesto 168	ABS 	457	459	68,4
Compuesto 169	ABS 	457	459	
Compuesto 170	ABS 	449	451	76,0

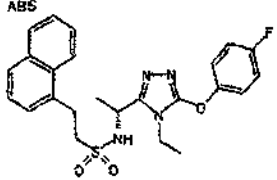
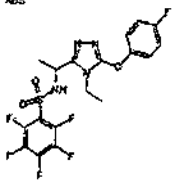
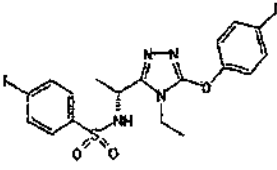
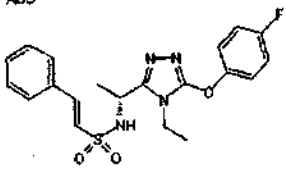
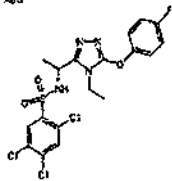
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 171	ABS 	341	343	
Compuesto 172	ABS 	417	419	92,0

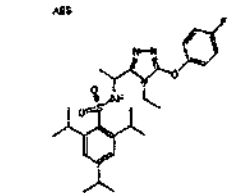
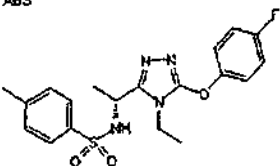
[Tabla 1-25]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 173	ABS 	407	409	97,2
Compuesto 174	ABS 	431	433	52,5
Compuesto 175	ABS 	419	421	102,7
Compuesto 176	ABS 	327	329	
Compuesto 177	ABS 	467	469	55,3

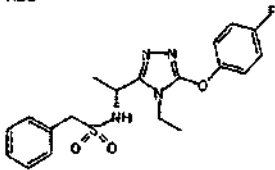
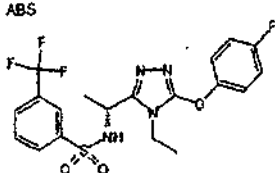
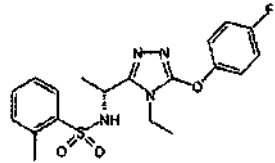
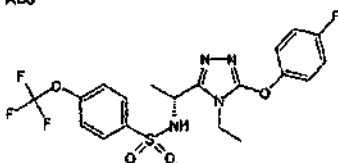
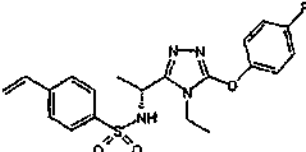
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 178	ABS 	467	469	
Compuesto 179	ABS 	439	441	83,0

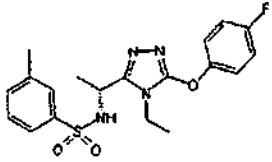
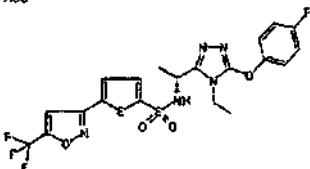
[Tabla 1-26]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 180	ABS 	467	469	94,6
Compuesto 181	ABS 	479	481	50,4
Compuesto 182	ABS 	514	517	109,3
Compuesto 183	ABS 	415	417	92,8
Compuesto 184	ABS 	491, 493	493, 495	97,3

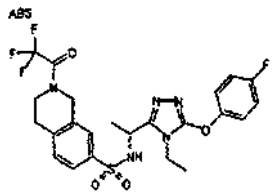
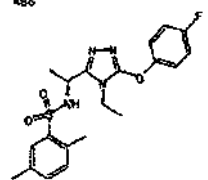
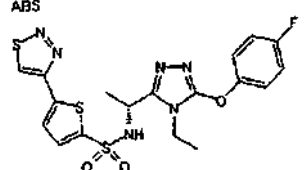
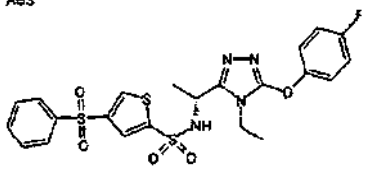
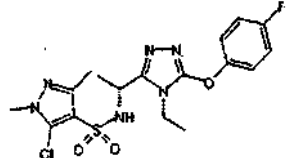
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 185		515	517	
Compuesto 186		403	405	86,8

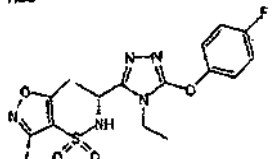
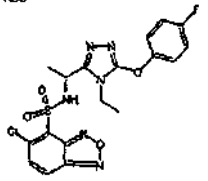
[Tabla 1-27]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 187		403	405	
Compuesto 188		457	459	106,6
Compuesto 189		403	405	99,7
Compuesto 190		473	475	87,9
Compuesto 191		415	417	96,9

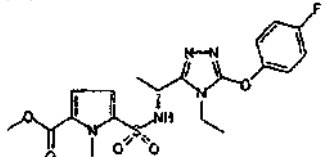
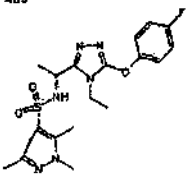
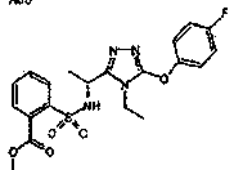
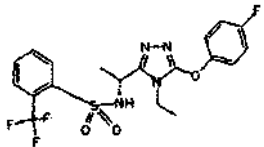
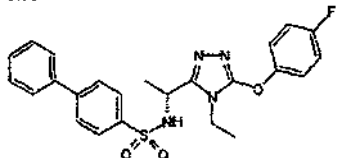
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 192	ABS 	403	405	95,2
Compuesto 193	ABS 	530	532	

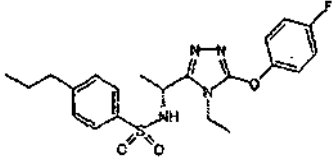
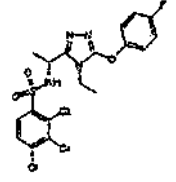
[Tabla 1-28]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 194	ABS 	540	542	80,7
Compuesto 195	ABS 	417	419	90,1
Compuesto 196	ABS 	479	481	65,6
Compuesto 197	ABS 	535	537	
Compuesto 198	ABS 	441	443	

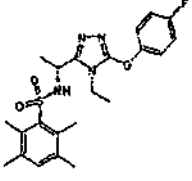
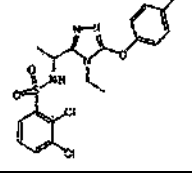
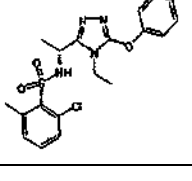
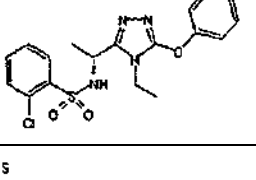
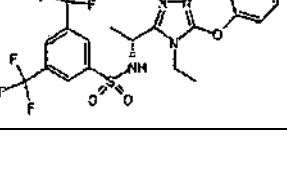
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 199		408	410	
Compuesto 200		465	467	

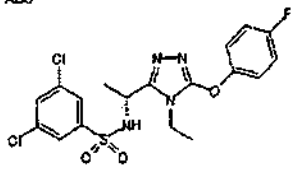
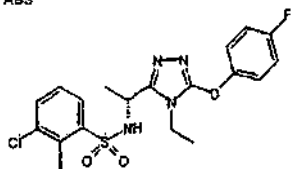
[Tabla 1-29]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 201		450	452	84,3
Compuesto 202		421	423	
Compuesto 203		447	449	
Compuesto 204		457	459	
Compuesto 205		465	467	

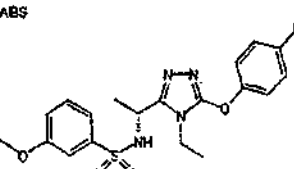
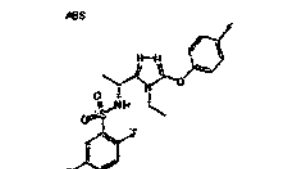
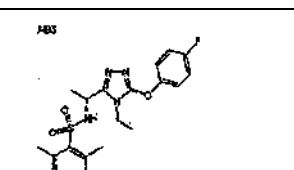
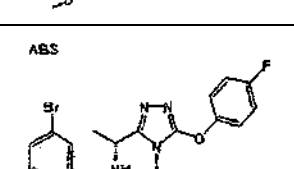
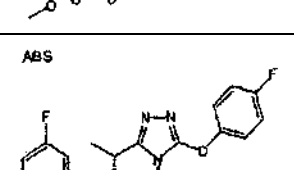
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 206		431	433	85,4
Compuesto 207		491, 493	493, 495	107,7

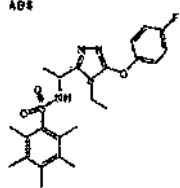
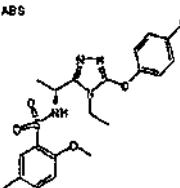
[Tabla 1-30]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 208		445	447	80,2
Compuesto 209		457	459	91,4
Compuesto 210		437	439	
Compuesto 211		423	425	
Compuesto 212		525	527	69,7

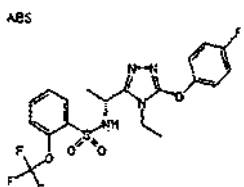
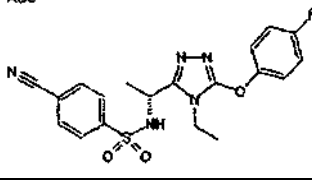
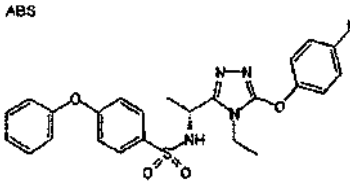
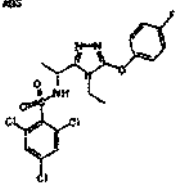
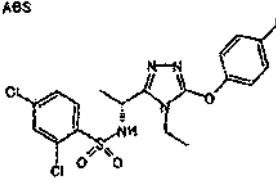
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 213	ABS 	457	459	101,9
Compuesto 214	ABS 	437	439	102,1

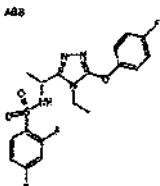
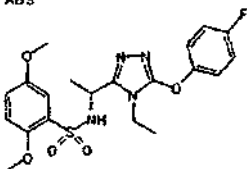
[Tabla 1-31]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 215	ABS 	419	421	91,4
Compuesto 216	ABS 	503, 505	505, 507	88,9
Compuesto 217	ABS 	461	463	57,5
Compuesto 218	ABS 	497, 499	499, 501	74,7
Compuesto 219	ABS 	421	423	70,8

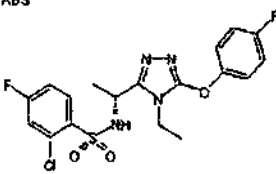
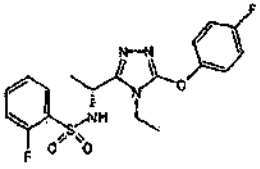
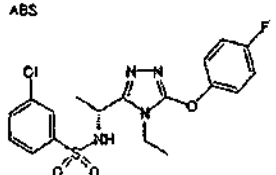
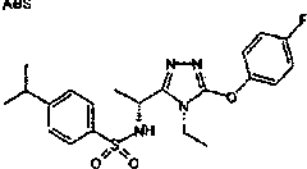
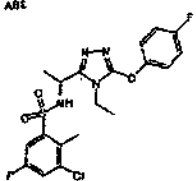
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 220		459	461	93,7
Compuesto 221		433	435	69,2

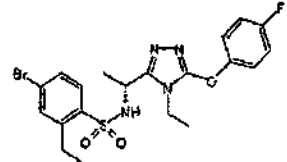
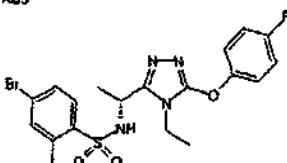
[Tabla 1-32]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 222		473	475	
Compuesto 223		414	416	90,8
Compuesto 224		481	483	
Compuesto 225		491, 493	493, 495	
Compuesto 226		457	459	80,4

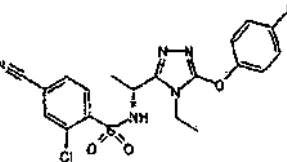
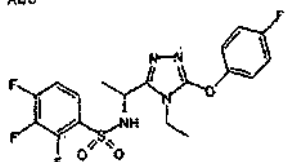
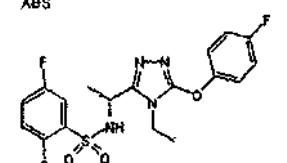
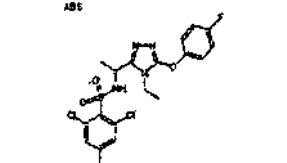
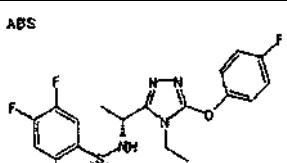
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 227		425	427	51,4
Compuesto 228		449	451	53,9

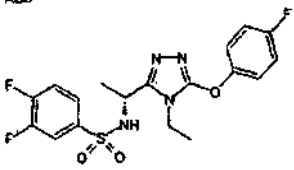
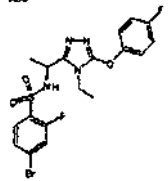
[Tabla 1-33]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 229		441	443	
Compuesto 230		407	409	
Compuesto 231		423	425	65,1
Compuesto 232		431	433	68,7
Compuesto 233		455	457	87,1

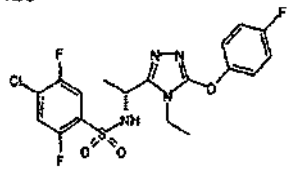
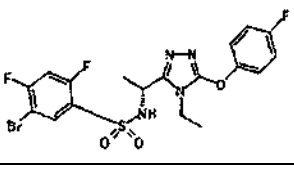
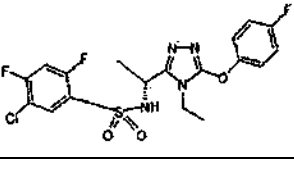
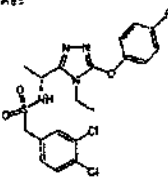
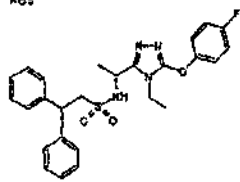
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 234	ABS 	495, 497	497, 499	50,6
Compuesto 235	ABS 	481, 483	483, 485	82,9

[Tabla 1-34]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 236	ABS 	448	450	
Compuesto 237	ABS 	443	445	64,8
Compuesto 238	ABS 	425	427	
Compuesto 239	ABS 	525	527	
Compuesto 240	ABS 	459	461	82,5

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 241	ABS 	425	427	95,8
Compuesto 242	ABS 	485, 487	487, 489	85,9

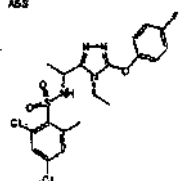
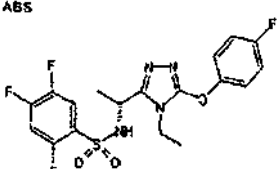
[Tabla 1-35]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 243	ABS 	459	461	90,0
Compuesto 244	ABS 	503, 505	505, 507	94,6
Compuesto 245	ABS 	459	461	89,3
Compuesto 246	ABS 	471	473	
Compuesto 247	ABS 	493	495	

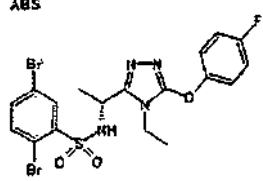
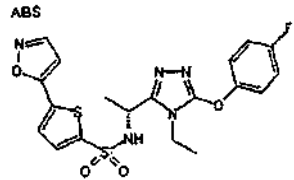
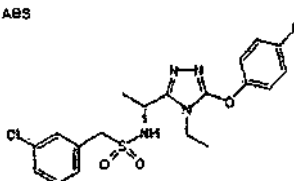
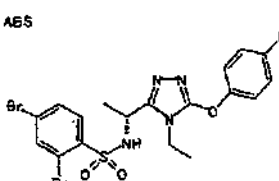
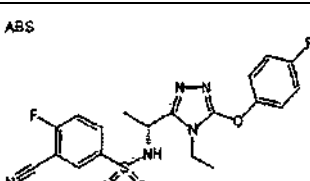
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 248	ABS	471	473	104,9
Compuesto 249	ABS	581, 583	583, 585	

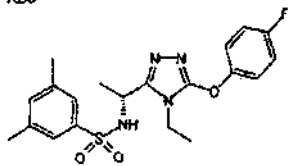
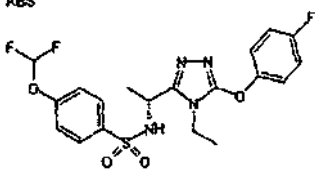
[Tabla 1-36]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 250	ABS	425	427	
Compuesto 251	ABS	491	493	59,0
Compuesto 252	ABS	407	409	82,8
Compuesto 253	ABS	480	482	
Compuesto 254	ABS	453	455	75,1

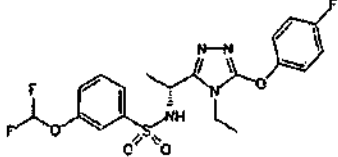
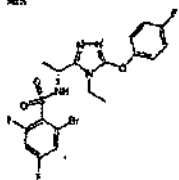
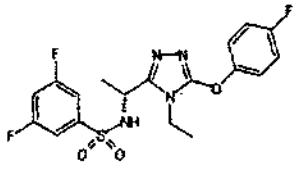
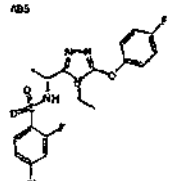
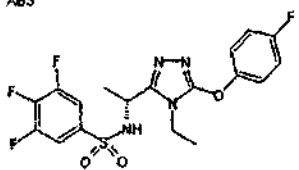
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 255		471	473	86,4
Compuesto 256		443	445	85,2

[Tabla 1-37]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 257		545, 547	547, 549	78,2
Compuesto 258		462	464	67,9
Compuesto 259		437	439	
Compuesto 260		545, 547	547, 549	74,1
Compuesto 261		432	434	73,6

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 262	ABS 	417	419	79,6
Compuesto 263	ABS 	455	457	82,6

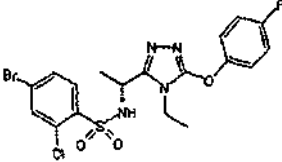
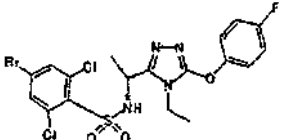
[Tabla 1-38]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 264	ABS 	455	457	95,9
Compuesto 265	ABS 	503, 505	505, 507	59,1
Compuesto 266	ABC 	425	427	99,0
Compuesto 267	ABS 	441	443	89,6
Compuesto 268	ABS 	443	445	99,9

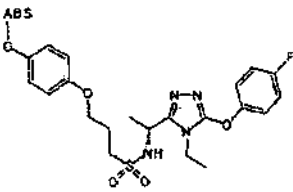
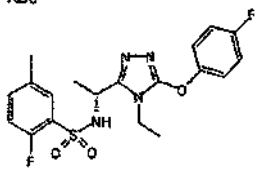
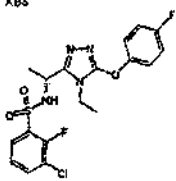
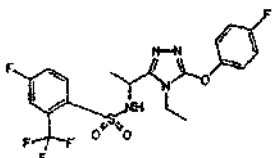
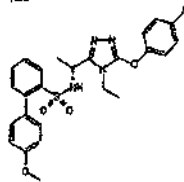
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 269	ABS	485, 487	487, 489	91,5
Compuesto 270	ABS	535, 537	537, 539	73,0

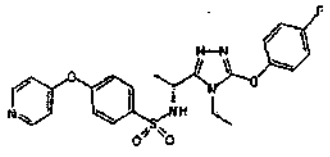
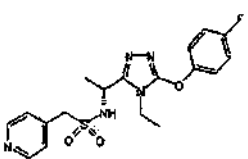
[Tabla 1-39]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 271	ABS	535, 537	537, 539	57,1
Compuesto 272	ABS	421	423	104,3
Compuesto 273	ABS	421	423	71,6
Compuesto 274	ABS	441	443	53,5
Compuesto 275	ABS	485, 487	487, 489	107,1

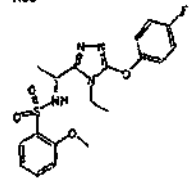
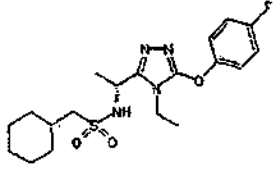
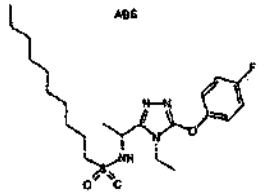
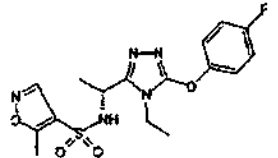
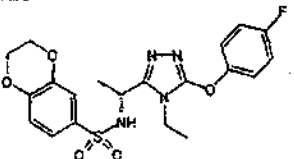
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 276	ABS 	501, 503	503, 505	94,4
Compuesto 277	ABS 	535, 537	537, 539	

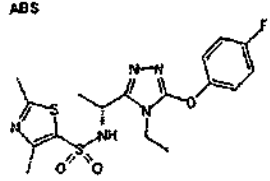
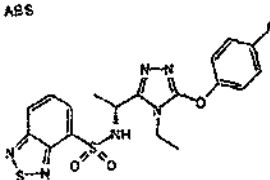
[Tabla 1-40]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 278	ABS 	477	479	
Compuesto 279	ABS 	421	423	79,6
Compuesto 280	ABS 	441	443	87,3
Compuesto 281	ABS 	475	477	
Compuesto 282	ABS 	495	497	

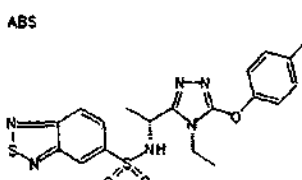
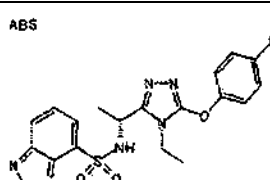
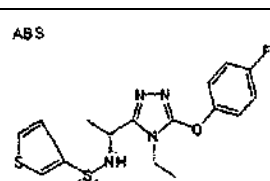
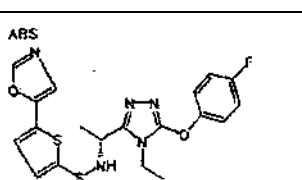
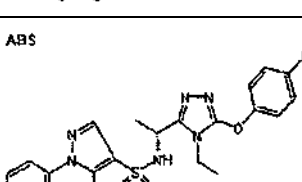
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 283	ABS 	482	484	
Compuesto 284	ABS 	404	406	

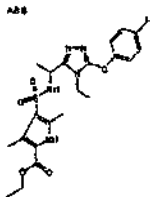
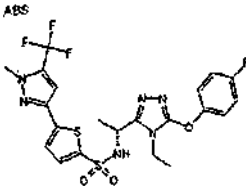
[Tabla 1-41]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 285	ABS 	419	421	
Compuesto 286	ABS 	409	411	60,6
Compuesto 287	ABS 	456	455	
Compuesto 288	ABS 	394	396	
Compuesto 289	ABS 	447	449	105,6

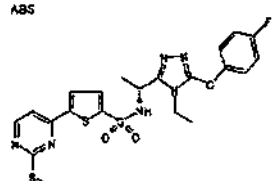
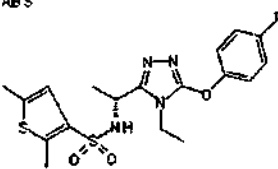
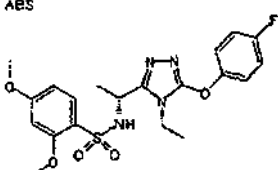
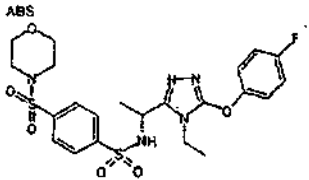
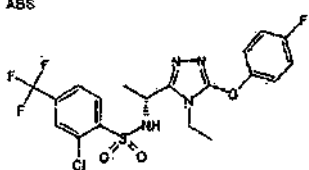
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 290	ABS 	424	426	
Compuesto 291	ABS 	447	449	

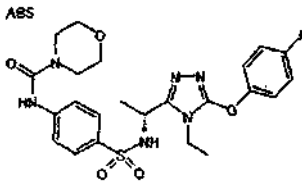
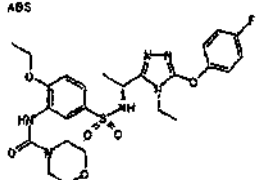
[Tabla 1-42]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 292	ABS 	447	449	106,9
Compuesto 293	ABS 	431	433	
Compuesto 294	ABS 	395	397	50,8
Compuesto 295	ABS 	462	464	
Compuesto 296	ABS 	469	471	

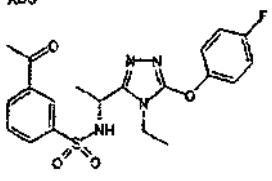
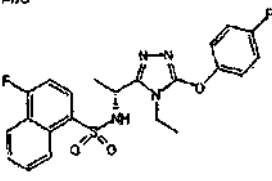
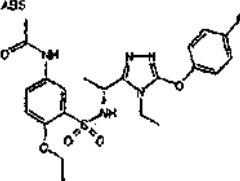
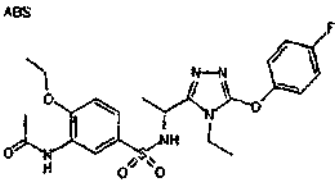
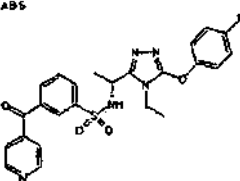
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 297		478	480	
Compuesto 298		543	545	

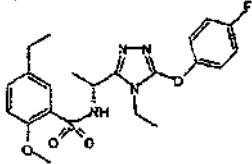
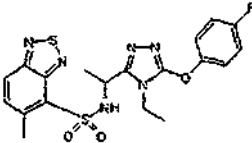
[Tabla 1-43]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 299		519	521	
Compuesto 300		423	425	82,1
Compuesto 301		449	451	78,8
Compuesto 302		538	540	
Compuesto 303		491	493	77,4

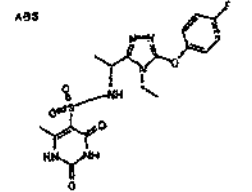
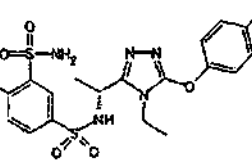
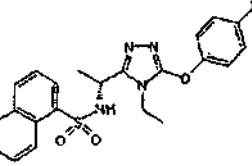
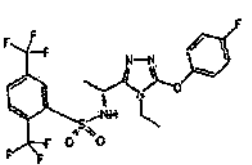
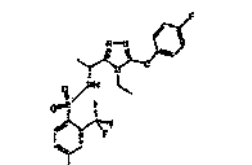
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 304		517	519	
Compuesto 305		561	563	

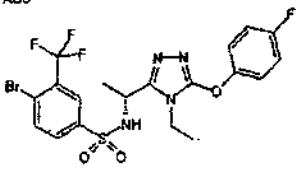
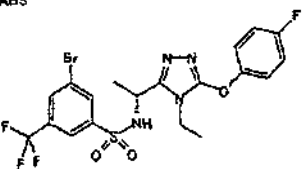
[Tabla 1-44]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 306		431	433	60,2
Compuesto 307		457	459	94,4
Compuesto 308		490	492	
Compuesto 309		490	492	
Compuesto 310		494	496	

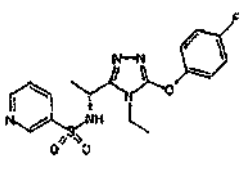
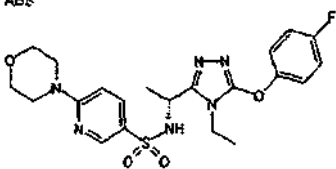
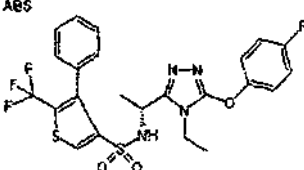
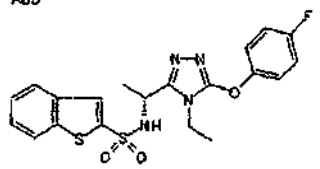
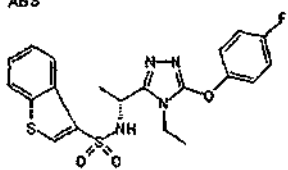
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 311	ABS 	447	449	76,5
Compuesto 312	ABS 	461	463	

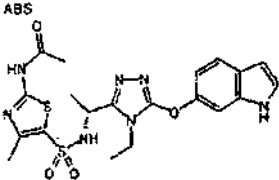
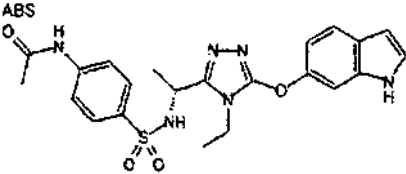
[Tabla 1-45]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 313	ABS 	437	439	
Compuesto 314	ABS 	502	504	52,2
Compuesto 315	ABS 	440	442	
Compuesto 316	ABS 	525	527	
Compuesto 317	ABS 	535, 537	537, 539	

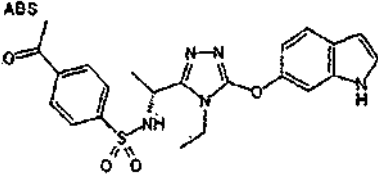
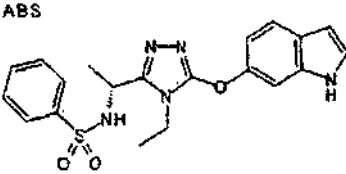
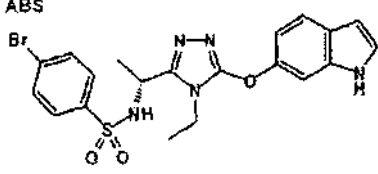
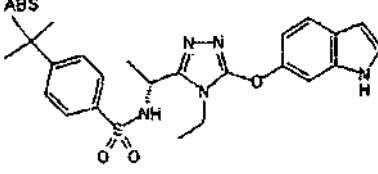
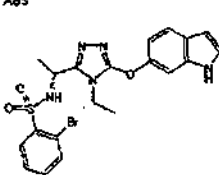
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 318	ABS 	535, 537	537, 539	78,9
Compuesto 319	ABS 	535, 537	537, 539	61,7

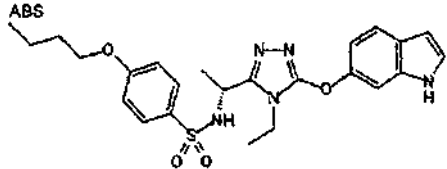
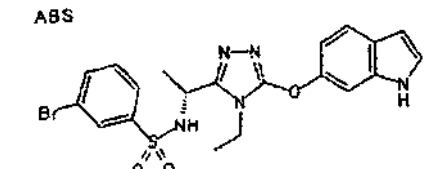
[Tabla 1-46]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 320	ABS 	390	392	
Compuesto 321	ABS 	475	477	
Compuesto 322	ABS 	539	541	
Compuesto 323	ABS 	445	447	77,9
Compuesto 324	ABS 	445	447	81,8

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 325		488	490	
Compuesto 326		467	469	

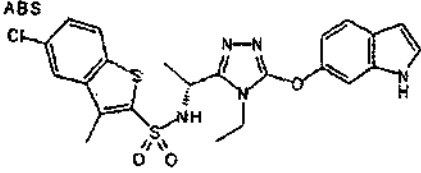
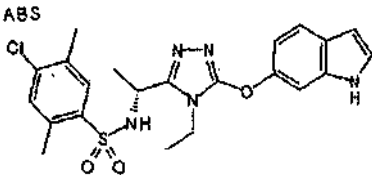
[Tabla 1-47]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 327		452	454	92,3
Compuesto 328		410	412	85,2
Compuesto 329		488, 490	490, 492	100,8
Compuesto 330		466	468	81,6
Compuesto 331		488, 490	490, 492	59,8

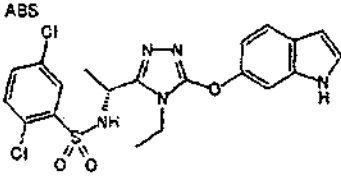
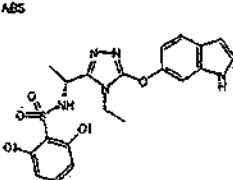
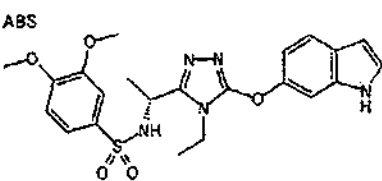
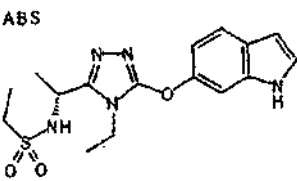
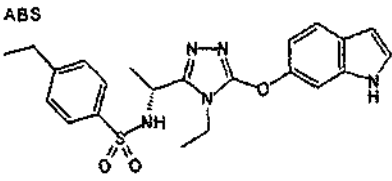
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 332		482	484	
Compuesto 333		488, 490	490, 492	102,2

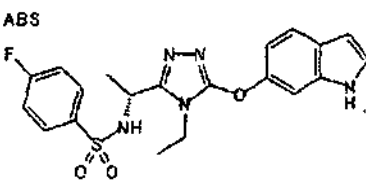
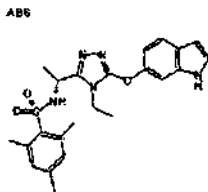
[Tabla 1-48]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 334	ABS	572, 574	574, 576	
Compuesto 335	ABS	444	446	106,1
Compuesto 336	ABS	435	437	56,8
Compuesto 337	ABS	486	488	
Compuesto 338	ABS	435	437	69,2

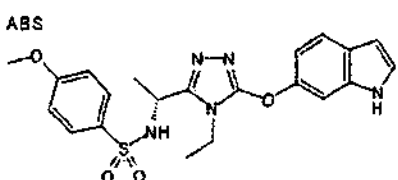
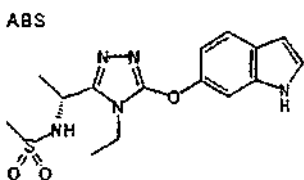
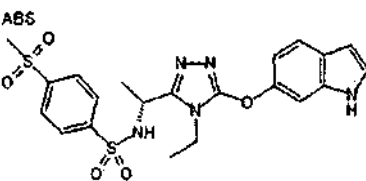
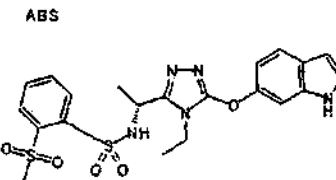
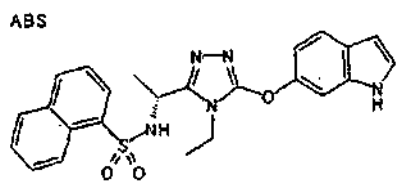
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 339		514	516	62,8
Compuesto 340		472	474	100,0

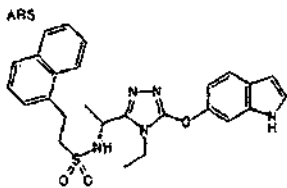
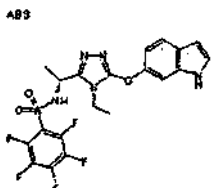
[Tabla 1-49]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 341		478	480	92,8
Compuesto 342		478	480	53,6
Compuesto 343		470	472	86,5
Compuesto 344		362	364	
Compuesto 345		438	440	90,4

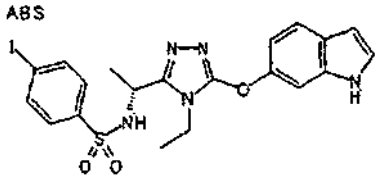
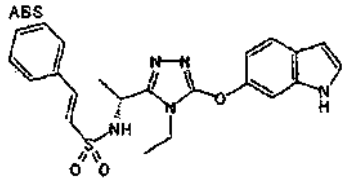
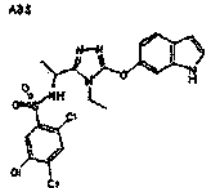
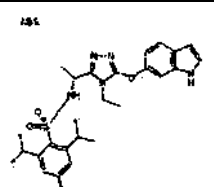
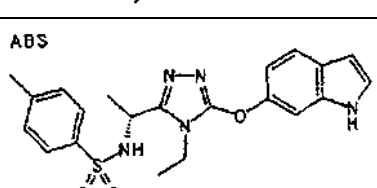
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 346		428	430	89,2
Compuesto 347		452	454	50,1

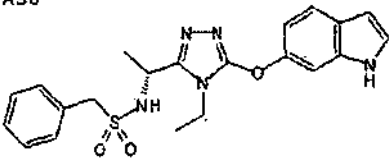
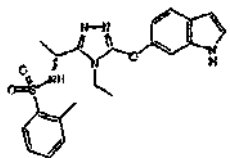
[Tabla 1-50]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 348		440	442	109,1
Compuesto 349		348	350	
Compuesto 350		488	490	75,0
Compuesto 351		488	490	
Compuesto 352		460	462	88,5

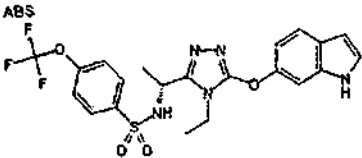
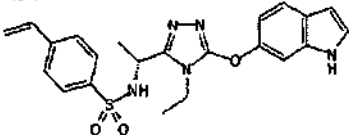
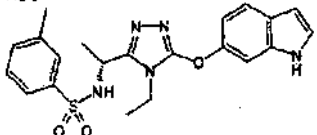
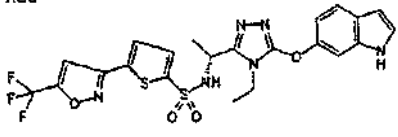
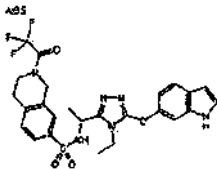
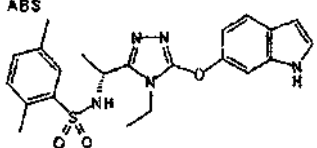
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 353		488	490	92,3
Compuesto 354		500	502	

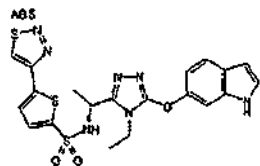
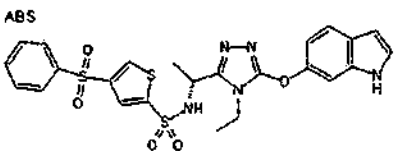
[Tabla 1-51]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 355		536	538	98,8
Compuesto 356		436	438	95,6
Compuesto 357		512, 514	514, 516	106,1
Compuesto 358		536	538	
Compuesto 359		424	426	95,7

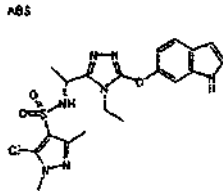
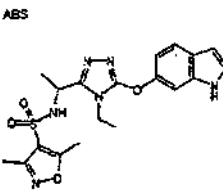
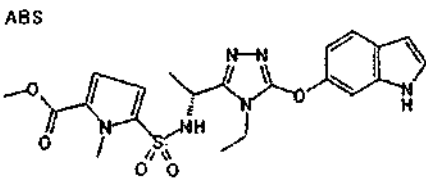
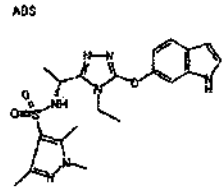
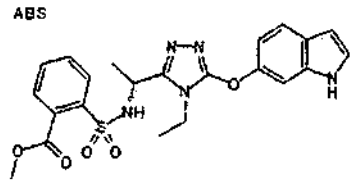
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 360	ABS 	424	426	
Compuesto 361	ABS 	424	426	96,9

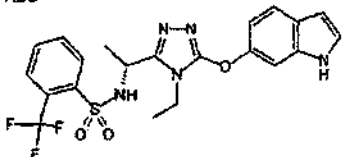
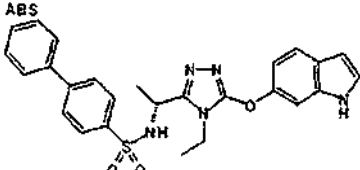
[Tabla 1-52]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 362	ABS 	494	496	95,1
Compuesto 363	ABS 	436	438	96,2
Compuesto 364	ABS 	424	426	87,5
Compuesto 365	ABS 	551	553	
Compuesto 366	ABS 	561	563	63,2
Compuesto 367	ABS 	438	440	94,3

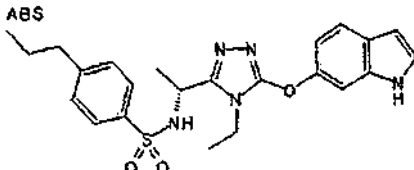
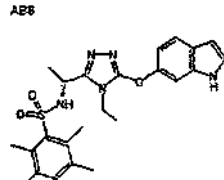
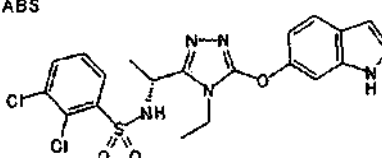
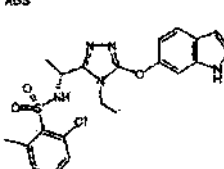
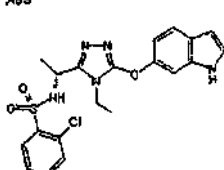
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 368		500	502	60,5
Compuesto 369		556	558	

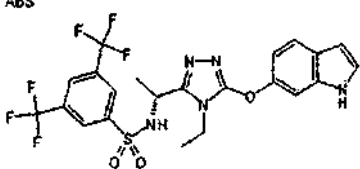
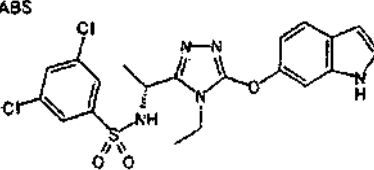
[Tabla 1-53]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 370		462	464	
Compuesto 371		429	431	
Compuesto 372		471	473	106,3
Compuesto 373		442	444	
Compuesto 374		468	470	

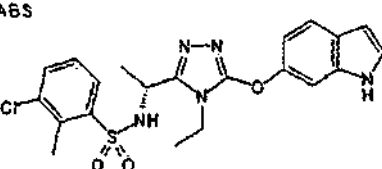
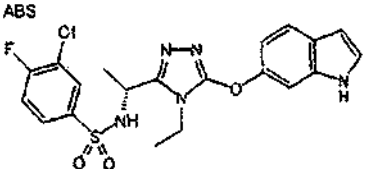
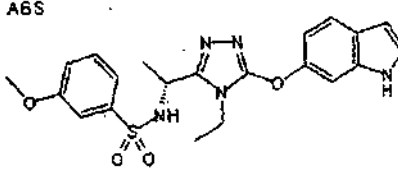
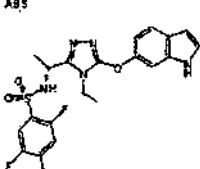
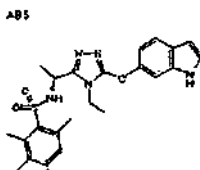
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 375		478	480	
Compuesto 376		486	488	

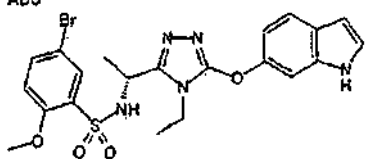
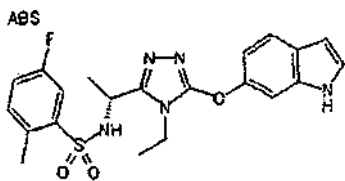
[Tabla 1-54]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 377		452	454	73,9
Compuesto 378		466	468	71,6
Compuesto 379		478	480	89,2
Compuesto 380		458	460	
Compuesto 381		444	446	

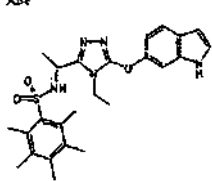
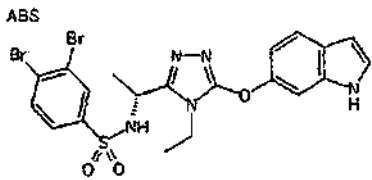
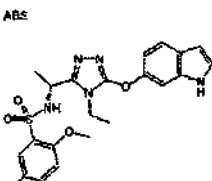
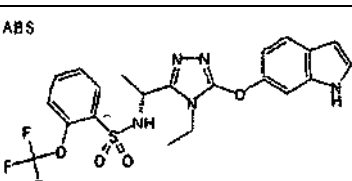
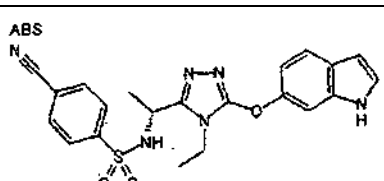
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 382		546	548	66,9
Compuesto 383		478	480	83,6

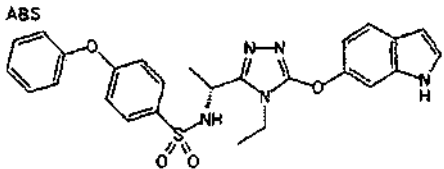
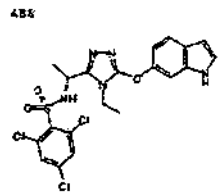
[Tabla 1-55]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 384		458	460	88,1
Compuesto 385		462	464	98,0
Compuesto 386		440	442	84,0
Compuesto 387		524, 526	526, 528	63,5
Compuesto 388		482	484	65,8

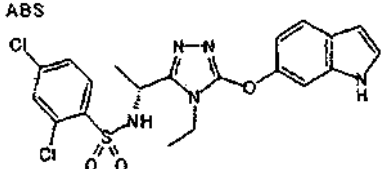
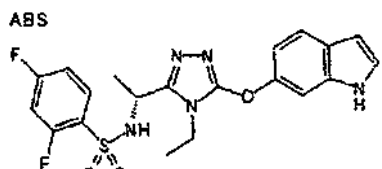
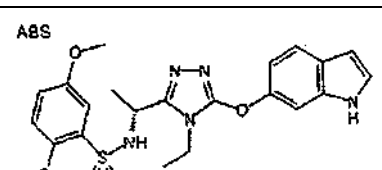
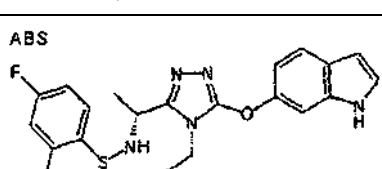
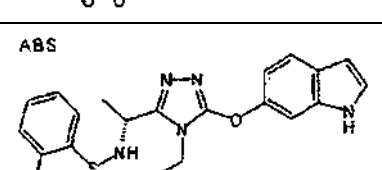
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 389		518, 520	520, 322	88,0
Compuesto 390		442	444	65,9

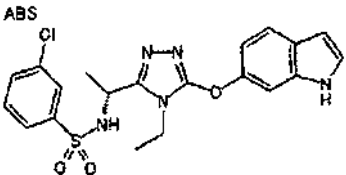
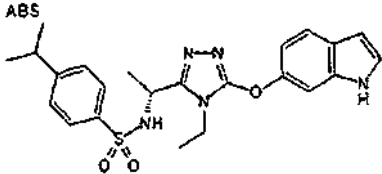
[Tabla 1-56]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 391		480	482	80,4
Compuesto 392		566, 568	568, 570	73,6
Compuesto 393		454	456	79,7
Compuesto 394		494	496	
Compuesto 395		435	437	79,1

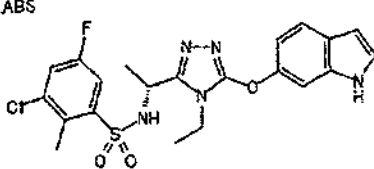
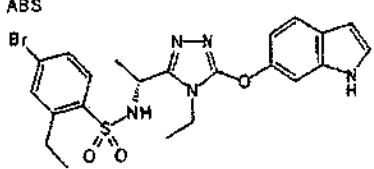
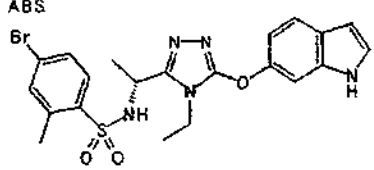
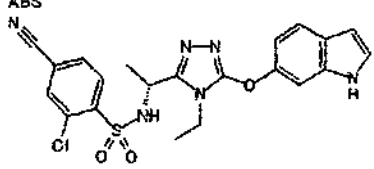
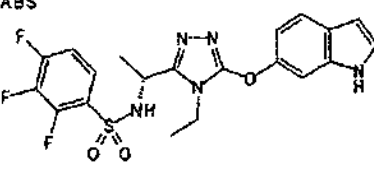
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 396		502	504	
Compuesto 397		512, 514	514, 516	

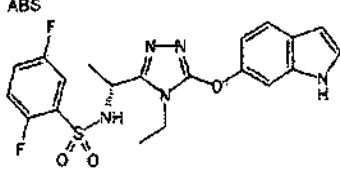
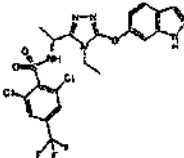
[Tabla 1-57]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 398		478	480	84,7
Compuesto 399		446	448	
Compuesto 400		470	472	75,3
Compuesto 401		462	464	
Compuesto 402		428	430	

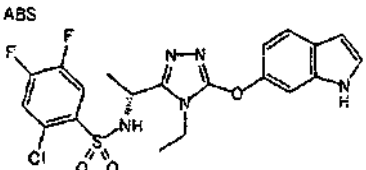
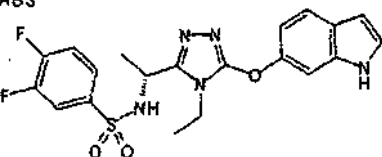
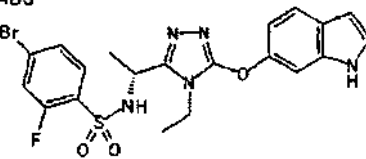
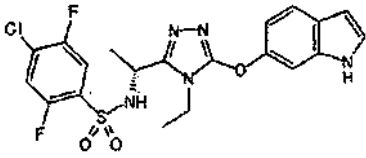
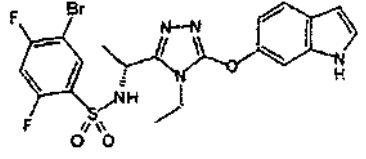
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 403		444	446	72,5
Compuesto 404		452	454	60,2

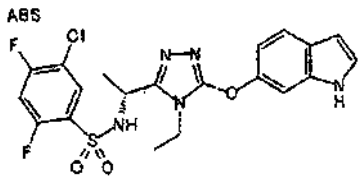
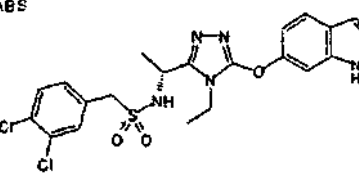
[Tabla 1-58]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 405 Compuesto		476	478	61,4
Compuesto 406		516, 518	518, 520	56,3
Compuesto 407		502, 504	504, 506	68,2
Compuesto 408		469	471	
Compuesto 409		464	466	74,7

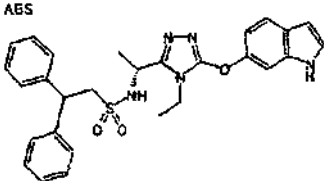
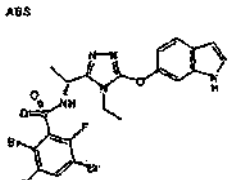
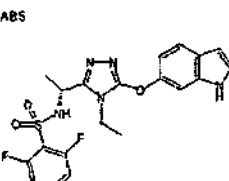
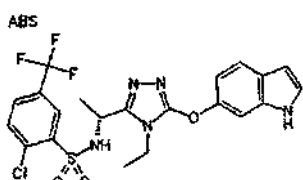
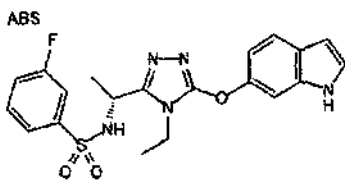
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 410		446	448	
Compuesto 411		546	548	

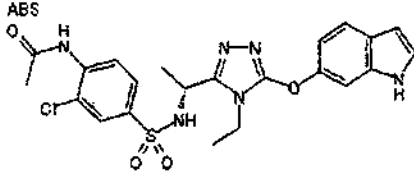
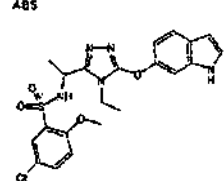
[Tabla 1-59]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 412		480	482	82,5
Compuesto 413		446	448	95,3
Compuesto 414		506, 508	508, 510	92,5
Compuesto 415		480	482	91,5
Compuesto 416		524, 526	526, 528	83,2

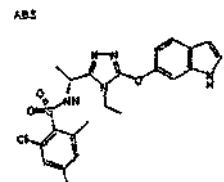
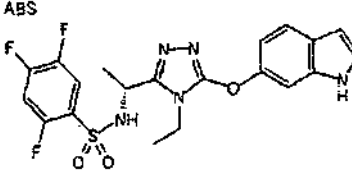
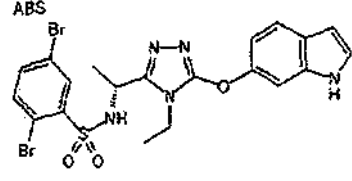
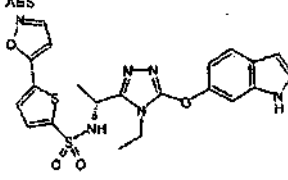
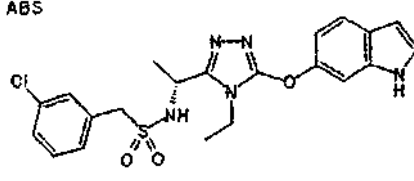
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 417		480	482	90,8
Compuesto 418		492	494	

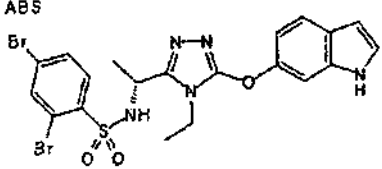
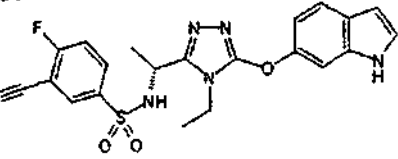
[Tabla 1-60]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 419		514	516	
Compuesto 420		602, 04	604, 606	61,0
Compuesto 421		446	448	
Compuesto 422		512	514	83,1
Compuesto 423		428	430	87,8

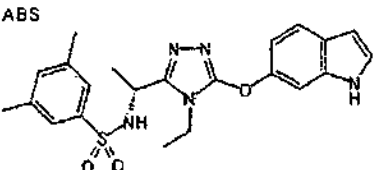
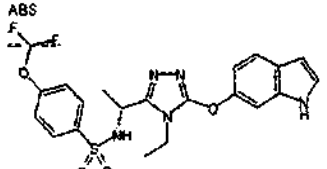
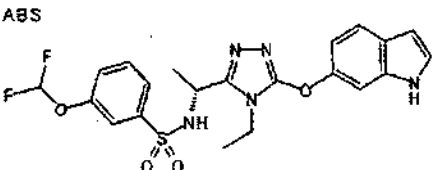
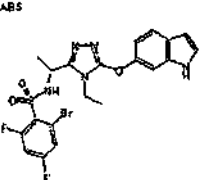
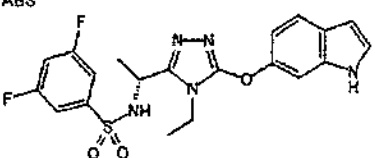
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 424		501	503	
Compuesto 425		474	476	90,1

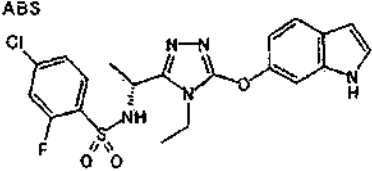
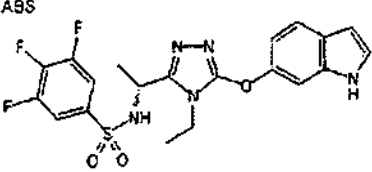
[Tabla 1-61]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 426		492	494	92,3
Compuesto 427		464	466	86,5
Compuesto 428		566, 568	568, 570	81,4
Compuesto 429		483	485	71,1
Compuesto 430		458	460	50,0

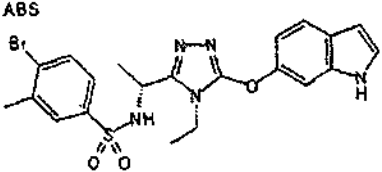
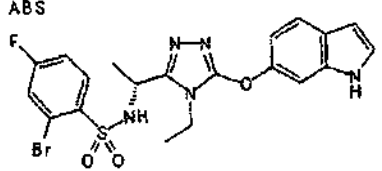
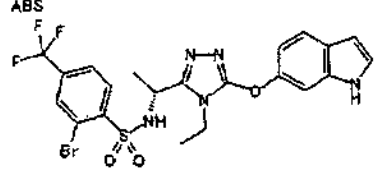
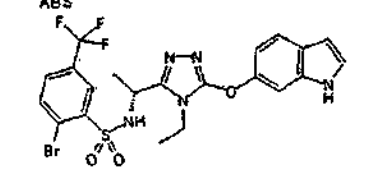
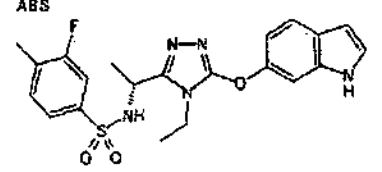
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 431		566, 568	568, 570	80,5
Compuesto 432		453	455	84,2

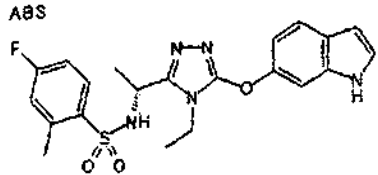
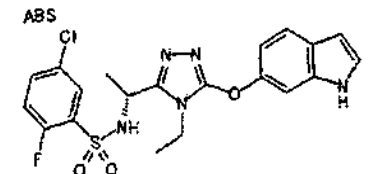
[Tabla 1-62]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 433		438	440	93,8
Compuesto 434		476	478	79,5
Compuesto 435		476	478	94,6
Compuesto 436		524, 526	526, 528	67,5
Compuesto 437		446	448	97,3

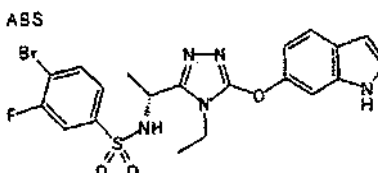
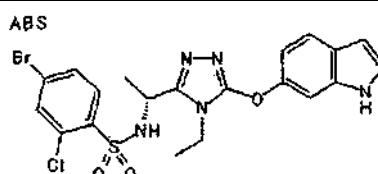
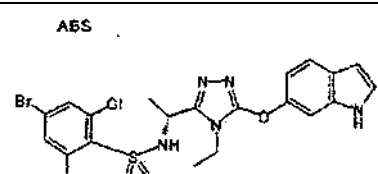
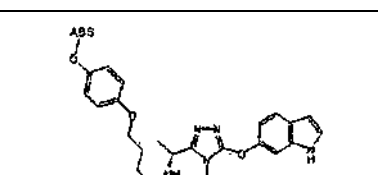
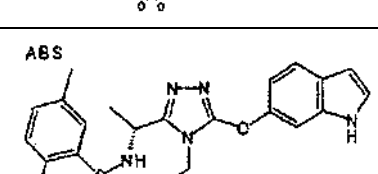
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 438		462	464	71,6
Compuesto 439		454	466	98,1

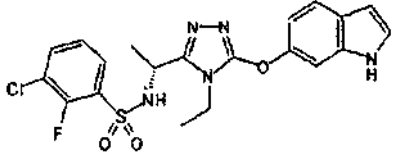
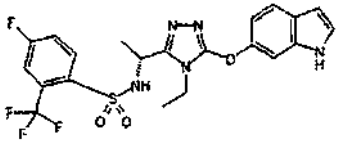
[Tabla 1-63]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 440		502, 504	504, 506	88,4
Compuesto 441		506, 508	508, 510	63,0
Compuesto 442		556, 558	558, 560	70,1
Compuesto 443		556, 558	558, 560	55,7
Compuesto 444		442	444	100,2

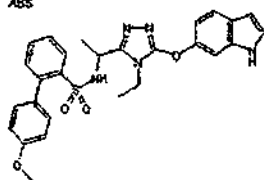
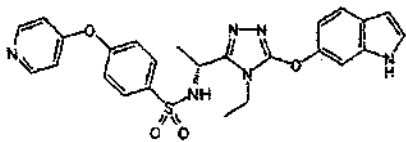
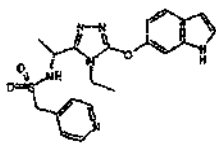
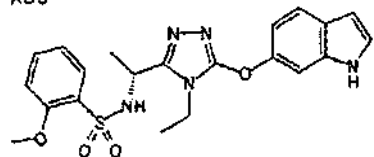
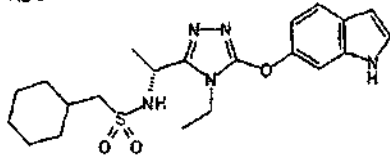
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 445		442	444	55,6
Compuesto 446		462	464	75,8

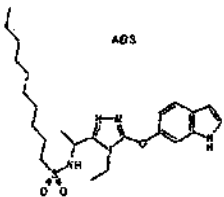
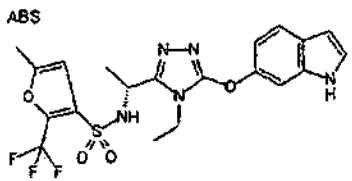
[Tabla 1-64]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 447		506, 508	508, 510	95,5
Compuesto 448		522, 524	524, 526	81,1
Compuesto 449		556, 558	558, 560	
Compuesto 450		498	500	
Compuesto 451		442	444	76,8

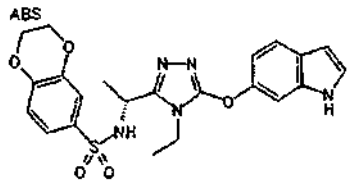
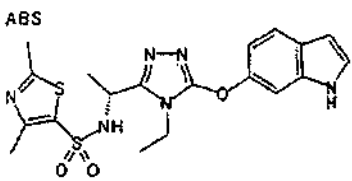
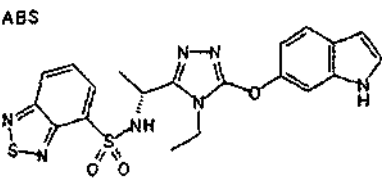
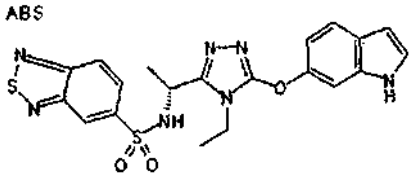
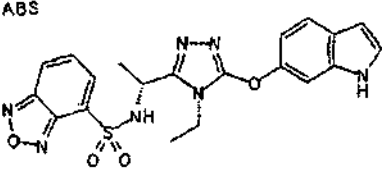
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 452	ABS 	462	464	68,9
Compuesto 453	ABS 	496	498	

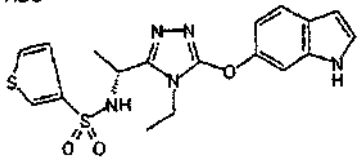
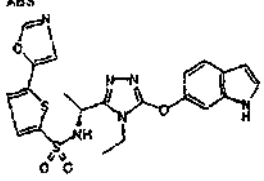
[Tabla 1-65]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 454	ABS 	516	518	
Compuesto 455	ABS 	503	505	
Compuesto 456	ABS 	425	427	
Compuesto 457	ABS 	440	442	
Compuesto 458	ABS 	430	432	83,8

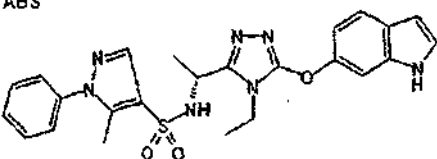
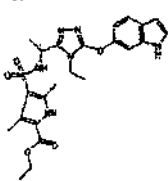
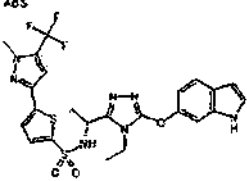
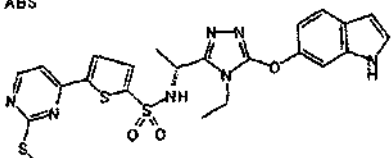
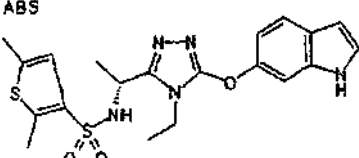
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 459		474	476	
Compuesto 460		482	484	53,2

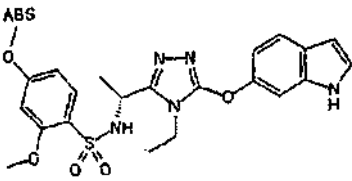
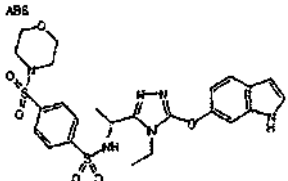
[Tabla 1-66]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 461		468	470	99,7
Compuesto 462		445	447	
Compuesto 463		468	470	
Compuesto 464		468	470	87,9
Compuesto 465		452	454	

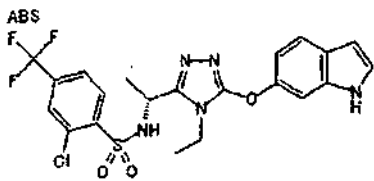
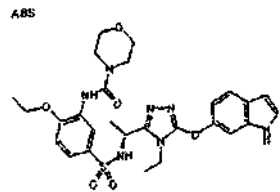
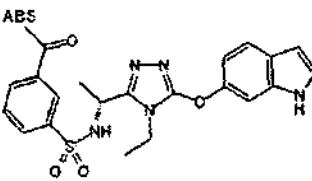
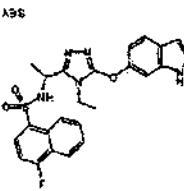
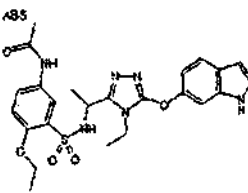
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 466		416	418	51,1
Compuesto 467		483	485	59,9

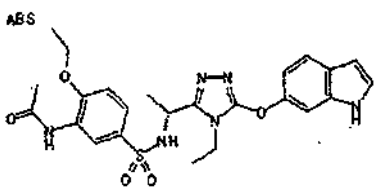
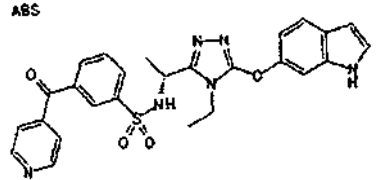
[Tabla 1-67]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 468		490	492	56,2
Compuesto 469		499	501	
Compuesto 470		564	566	
Compuesto 471		540	542	
Compuesto 472		444	446	55,3

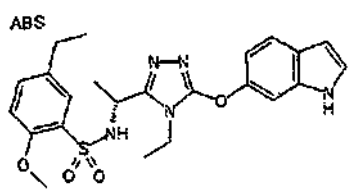
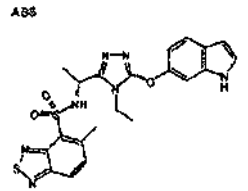
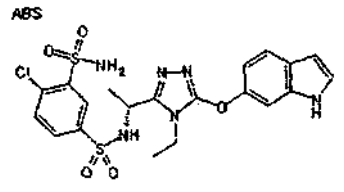
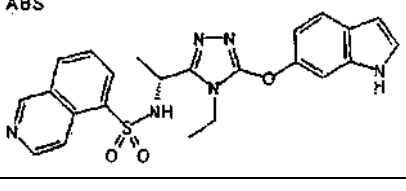
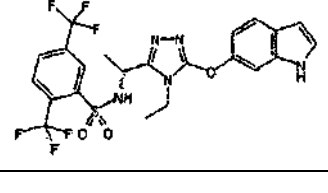
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 473		470	472	74,5
Compuesto 474		559	561	

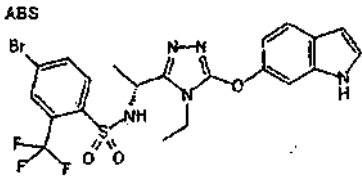
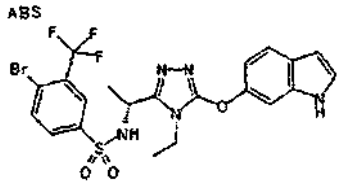
[Tabla 1-68]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 475		512	514	51,8
Compuesto 476		482	484	
Compuesto 477		452	454	58,1
Compuesto 478		478	480	87,0
Compuesto 479		511	513	

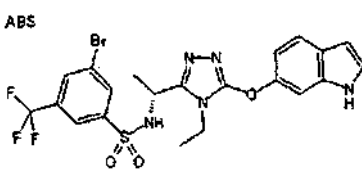
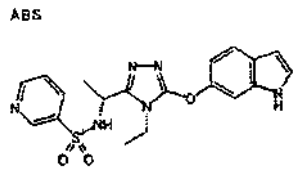
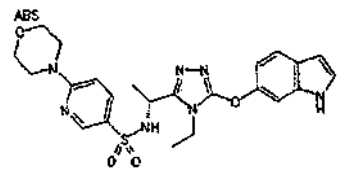
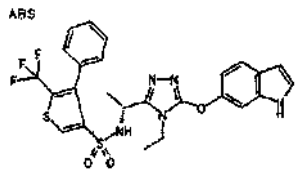
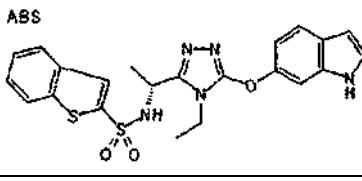
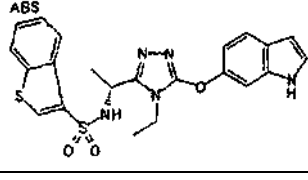
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 480		511	513	
Compuesto 481		515	517	

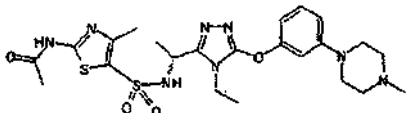
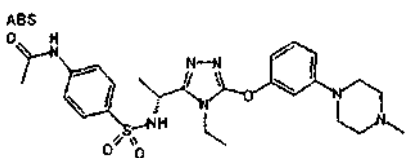
[Tabla 1-69]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 482		468	470	87,4
Compuesto 483		482	484	
Compuesto 484		523	525	65,3
Compuesto 485		461	463	
Compuesto 486		546	548	

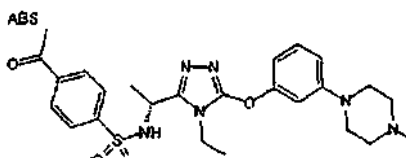
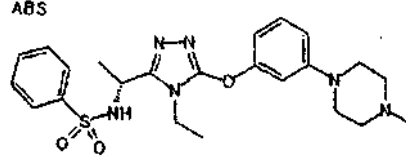
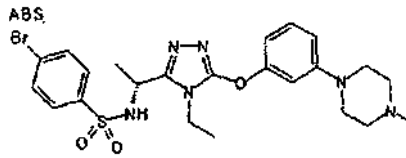
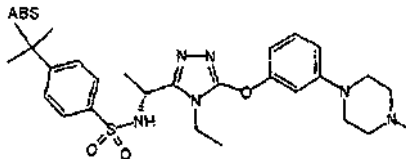
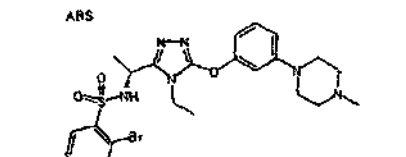
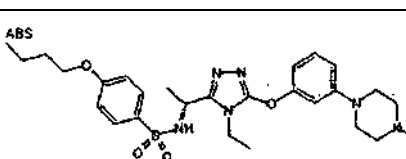
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 487		556, 558	558, 560	
Compuesto 488		556, 558	558, 560	62,5

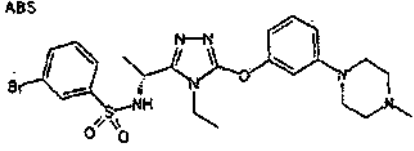
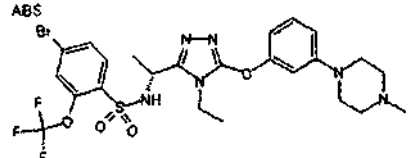
[Tabla 1-70]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 489		556, 558	558, 560	
Compuesto 490		411	413	
Compuesto 491		496	498	
Compuesto 492		560	562	
Compuesto 493		466	468	83,1
Compuesto 494		466	468	66,0

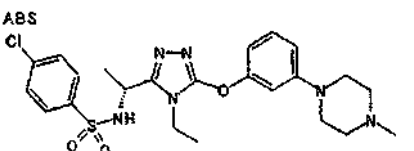
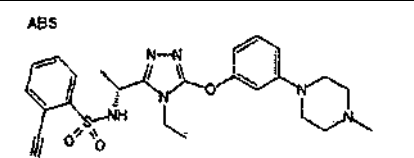
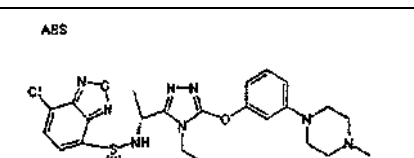
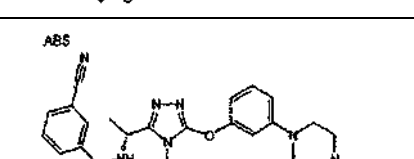
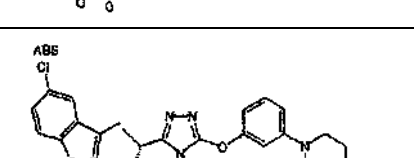
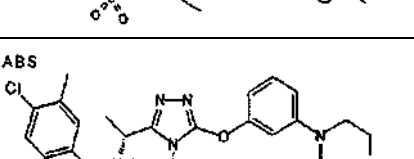
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 495		547	549	
Compuesto 496		526	528	

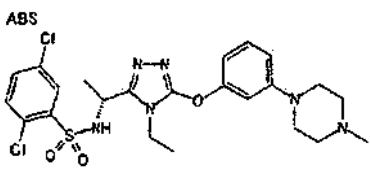
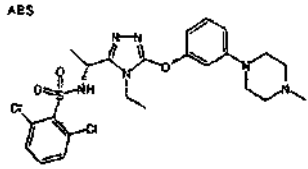
[Tabla 1-71]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 497		511	513	103,6
Compuesto 498		469	471	84,0
Compuesto 499		547, 549	549, 551	108,9
Compuesto 500		525	527	90,2
Compuesto 501		547, 549	549, 551	61,7
Compuesto 502		541	543	75,5

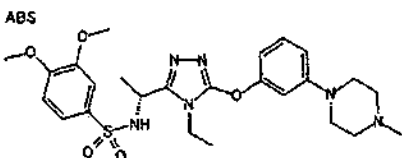
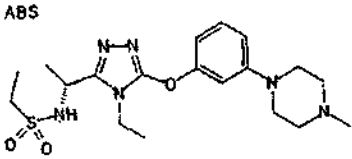
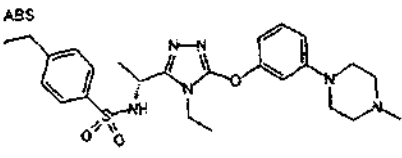
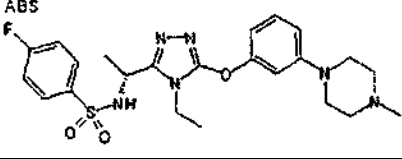
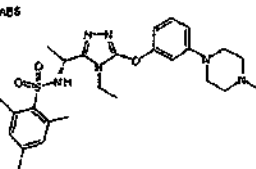
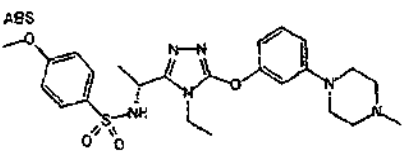
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 503		547, 549	549, 551	116,0
Compuesto 504		631, 633	633, 635	53,5

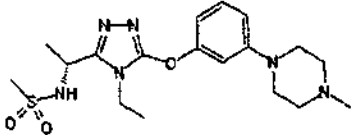
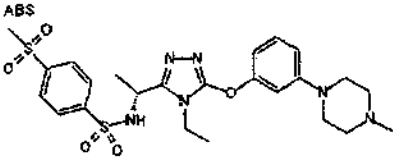
[Tabla 1-72]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 505		503	505	108,0
Compuesto 506		494	496	83,2
Compuesto 507		545	547	84,8
Compuesto 508		494	496	
Compuesto 509		573	575	87,0
Compuesto 510		531	533	113,5

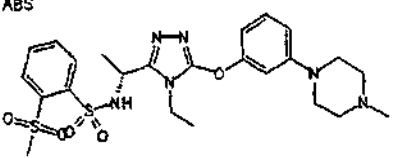
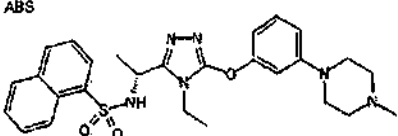
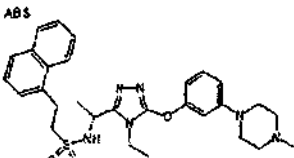
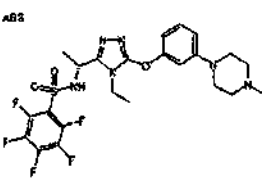
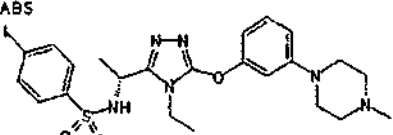
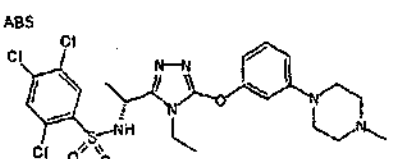
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 511		537	539	98,6
Compuesto 512		537	539	60,7

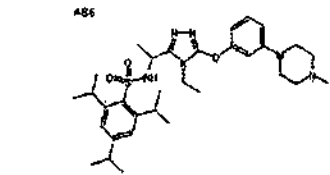
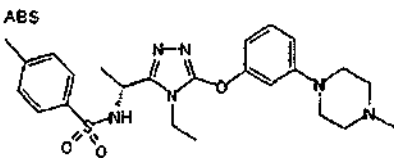
[Tabla 1-73]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 513		529	531	96,6
Compuesto 514		421	423	
Compuesto 515		497	499	108,9
Compuesto 516		487	489	106,7
Compuesto 517		511	513	69,6
Compuesto 518		499	501	110,8

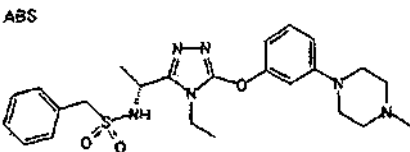
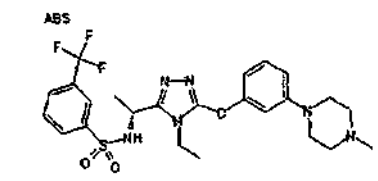
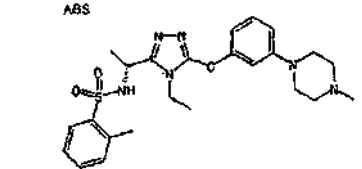
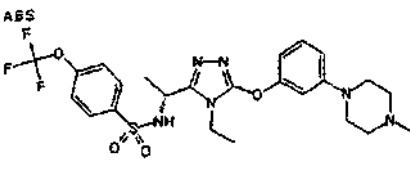
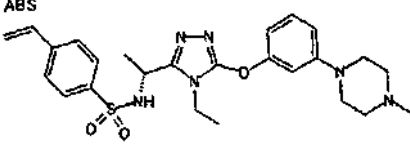
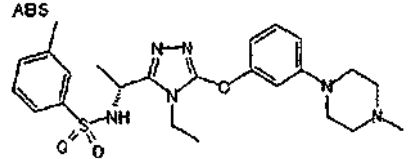
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 519		407	409	
Compuesto 520		547	549	69,9

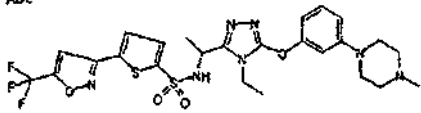
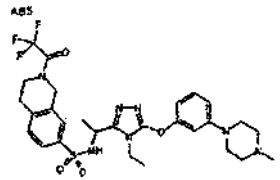
[Tabla 1-74]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 521		547	549	
Compuesto 522		519	521	98,4
Compuesto 523		547	549	113,5
Compuesto 524		559	561	83,0
Compuesto 525		595	597	110,9
Compuesto 526		571, 573	573, 575	111,8

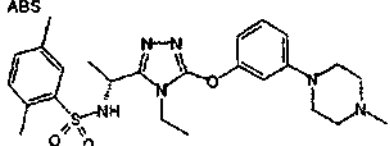
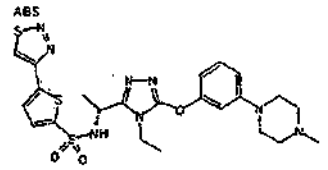
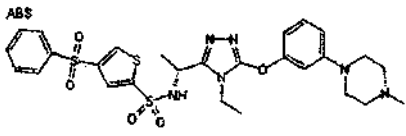
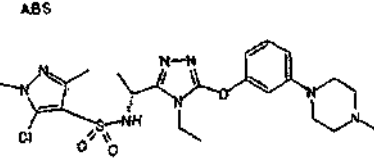
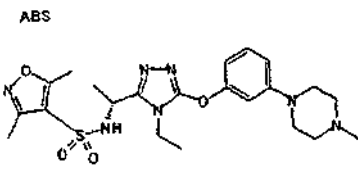
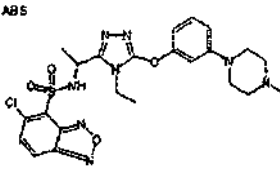
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 527		595	597	52,1
Compuesto 528		483	485	106,2

[Tabla 1-75]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 529		483	485	
Compuesto 530		537	539	114,7
Compuesto 531		483	485	100,1
Compuesto 532		553	555	99,2
Compuesto 533		495	497	
Compuesto 534		483	485	100,8

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μ M)
Compuesto 535		610	612	
Compuesto 536		620	622	50,3

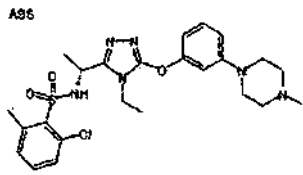
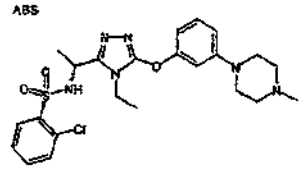
[Tabla 1-76]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μ M)
Compuesto 537		497	499	96,7
Compuesto 538		559	561	97,1
Compuesto 539		615	617	
Compuesto 540		521	523	64,3
Compuesto 541		488	490	65,5
Compuesto 542		545	547	50,1

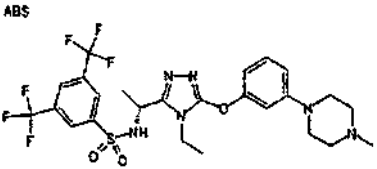
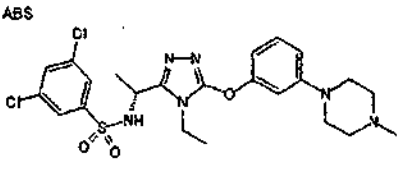
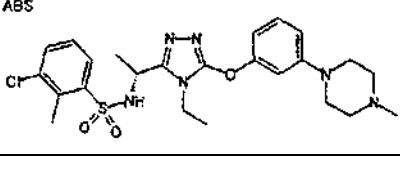
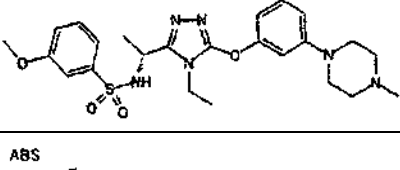
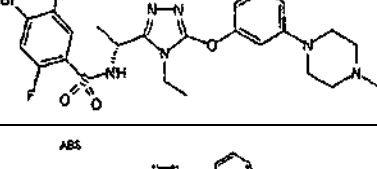
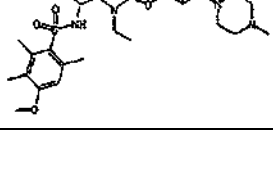
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 543		530	532	111,8
Compuesto 544		501	503	53,9

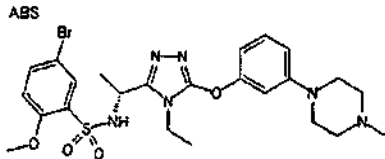
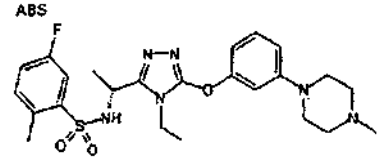
[Tabla 1-77]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 545		527	529	50,7
Compuesto 546		537	539	55,8
Compuesto 547		545	547	
Compuesto 548		511	513	96,7
Compuesto 549		525	527	89,2
Compuesto 550		537	539	103,6

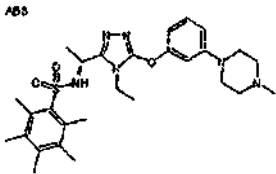
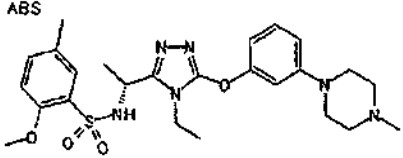
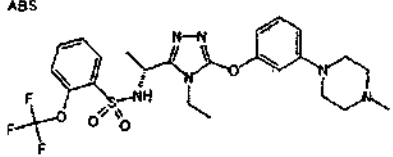
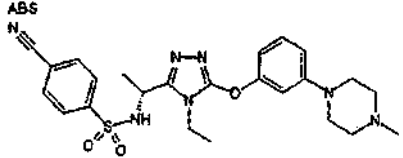
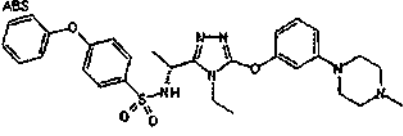
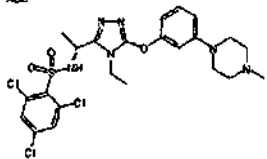
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 551		517	519	76,1
Compuesto 552		503	505	67,2

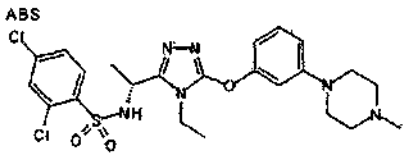
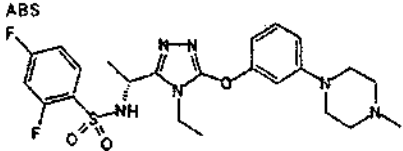
[Tabla 1-78]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 553		605	607	106,6
Compuesto 554		537	539	116,5
Compuesto 555		517	519	102,0
Compuesto 556		499	501	104,8
Compuesto 557		583, 585	585, 587	107,3
Compuesto 558		541	543	64,8

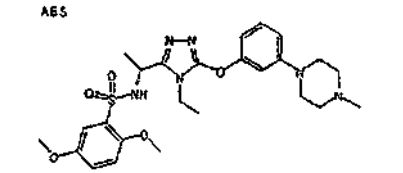
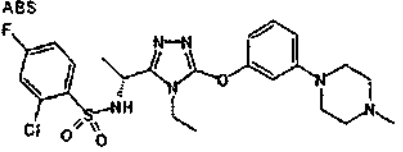
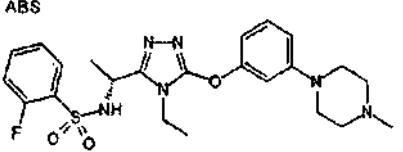
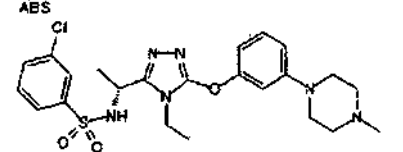
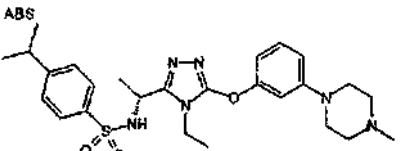
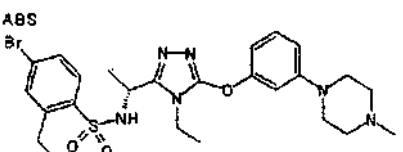
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μ M)
Compuesto 559		577, 579	579, 581	79,3
Compuesto 560		501	503	74,4

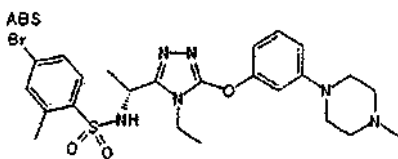
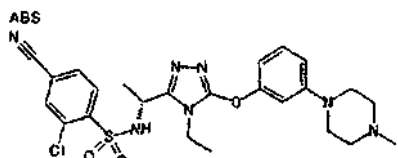
[Tabla 1-79]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μ M)
Compuesto 561		539	541	92,4
Compuesto 562		513	515	93,3
Compuesto 563		553	555	64,1
Compuesto 564		494	496	105,4
Compuesto 565		561	563	
Compuesto 566		571, 573	573, 675	88,7

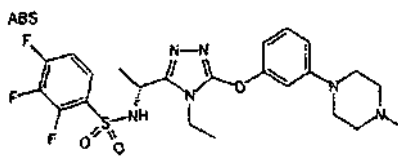
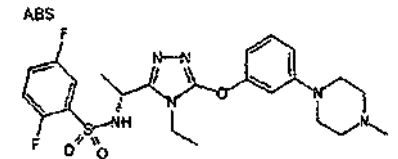
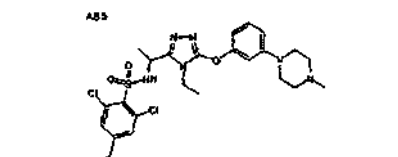
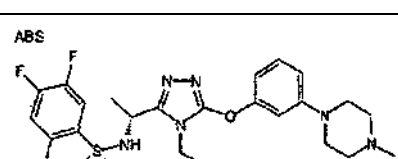
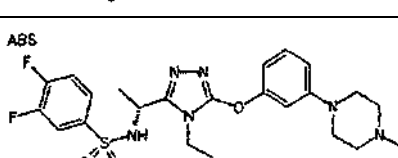
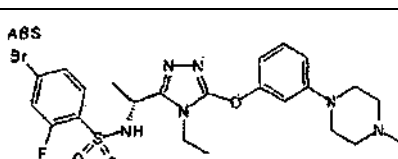
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 567		537	539	101,6
Compuesto 568		505	507	71,1

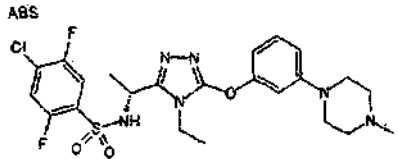
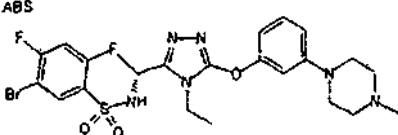
[Tabla 1-80]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 569		529	531	75,0
Compuesto 570		521	523	77,4
Compuesto 571		487	489	55,7
Compuesto 572		503	505	96,5
Compuesto 573		511	513	86,3
Compuesto 574		575, 577	577, 579	86,9

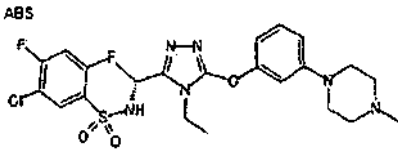
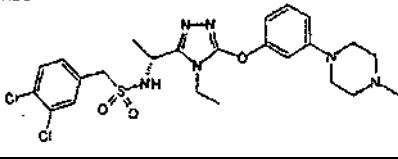
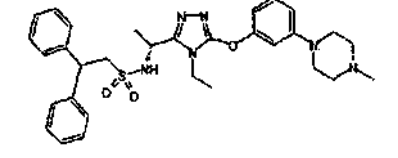
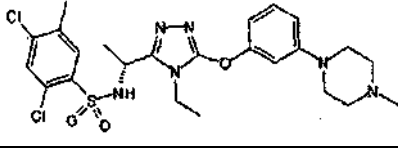
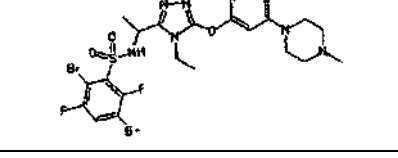
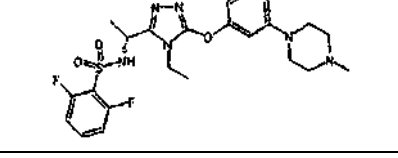
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 575		561, 563	563, 565	103,7
Compuesto 576		528	530	81,4

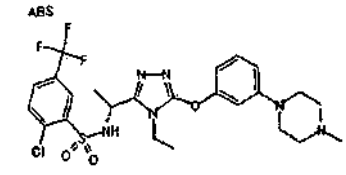
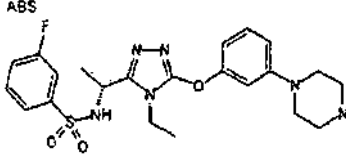
[Tabla 1-81]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 577		523	525	92,4
Compuesto 578		505	507	
Compuesto 579		605	607	87,6
Compuesto 580		539	541	89,2
Compuesto 581		505	507	99,9
Compuesto 582		565, 567	567, 569	106,0

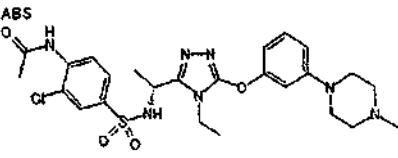
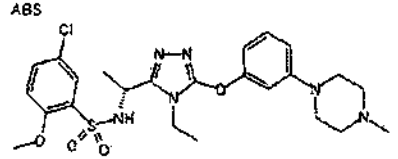
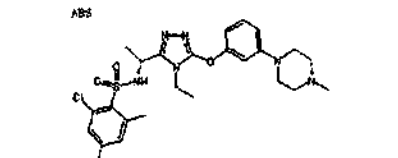
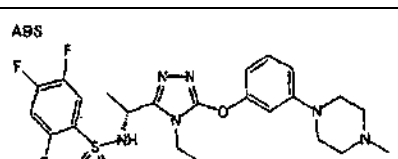
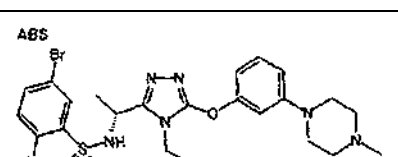
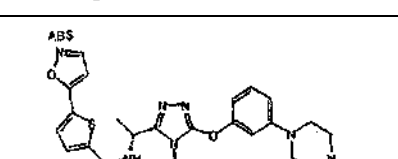
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 583		539	541	108,9
Compuesto 584		583, 585	585, 587	96,2

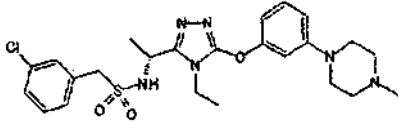
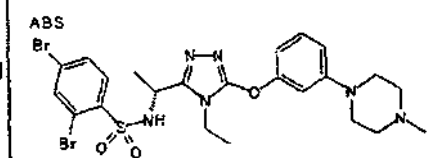
[Tabla 1-82]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 585		539	541	103,0
Compuesto 586		551	553	87,9
Compuesto 587		573	575	60,0
Compuesto 588		551	553	109,3
Compuesto 589		861, 663	663, 665	80,2
Compuesto 590		505	507	62,3

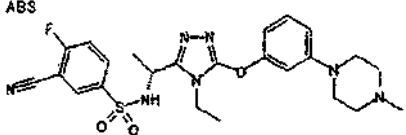
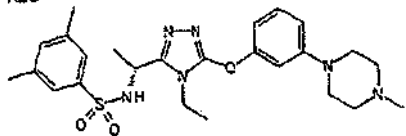
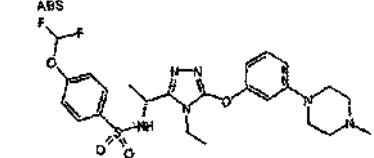
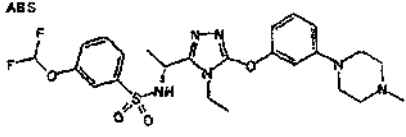
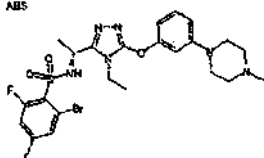
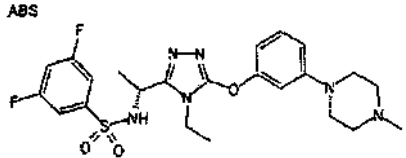
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 591		571	573	77,5
Compuesto 592		487	489	95,8

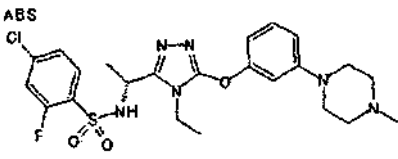
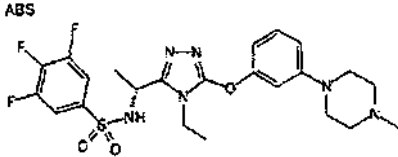
[Tabla 1-83]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 593		560	562	65,9
Compuesto 594		533	535	84,0
Compuesto 595		551	553	93,7
Compuesto 596		523	525	100,3
Compuesto 597		625, 627	627, 629	97,3
Compuesto 598		542	544	89,5

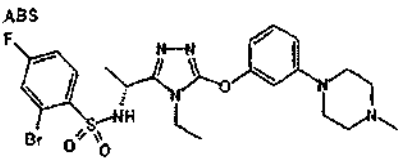
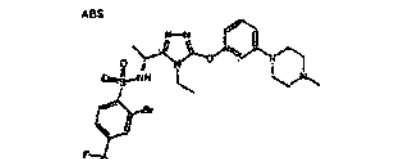
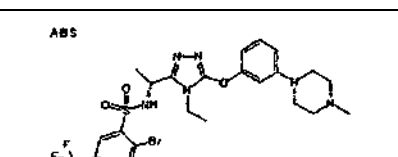
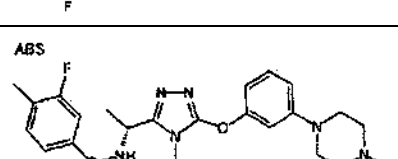
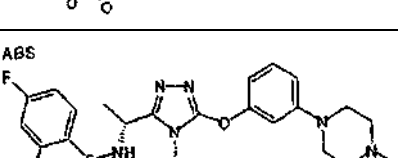
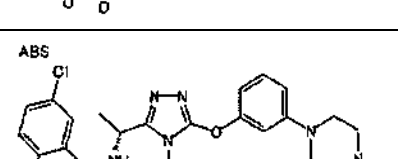
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 599		517	519	80,6
Compuesto 600		625, 627	627, 629	100,5

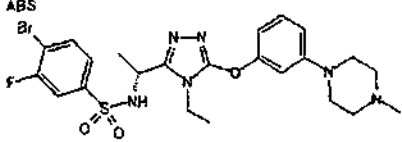
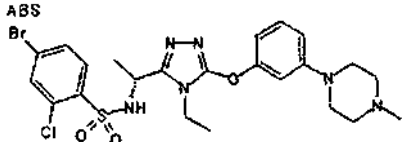
[Tabla 1-84]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 601		512	514	100,4
Compuesto 602		497	499	106,7
Compuesto 603		535	537	106,8
Compuesto 604		535	537	109,4
Compuesto 605		583, 585	585, 587	83,4
Compuesto 606		505	507	107,8

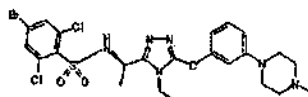
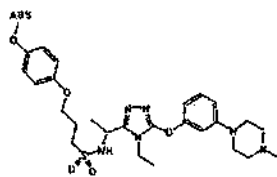
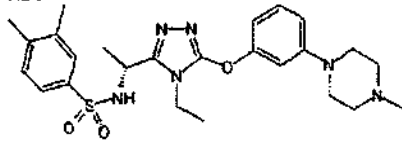
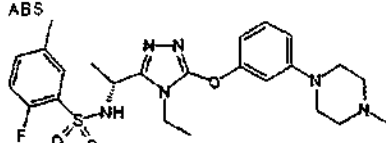
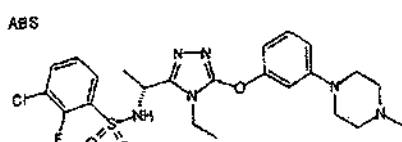
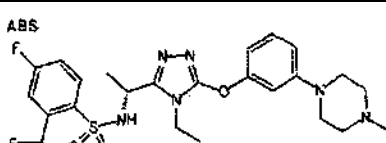
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 607		521	523	
Compuesto 608		523	525	108,6

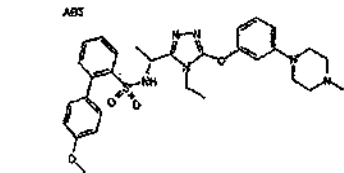
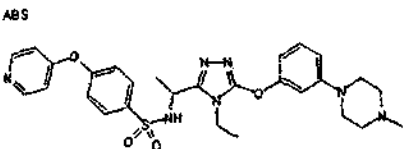
[Tabla 1-85]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 609		565, 567	567, 569	93,1
Compuesto 610		615, 617	617, 619	91,2
Compuesto 611		615, 617	617, 619	63,9
Compuesto 612		501	503	114,0
Compuesto 613		501	503	90,9
Compuesto 614		521	523	77,8

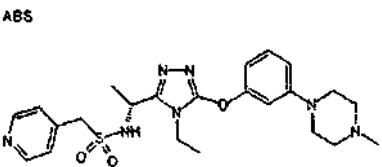
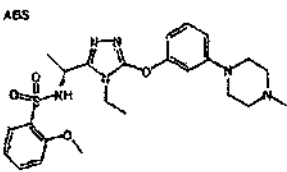
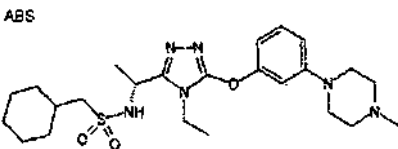
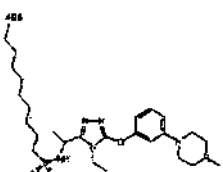
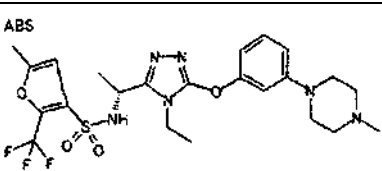
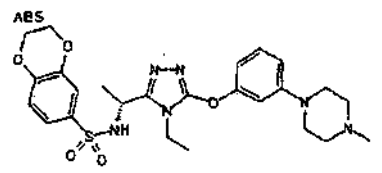
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μ M)
Compuesto 615		565, 567	567, 569	110,3
Compuesto 616		581, 583	583, 585	99,9

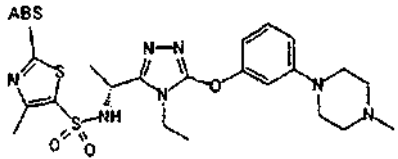
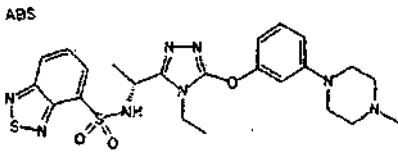
[Tabla 1-86]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μ M)
Compuesto 617		615, 617	617, 619	77,5
Compuesto 618		557	559	65,4
Compuesto 619		497	499	114,2
Compuesto 620		501	503	88,4
Compuesto 621		521	523	95,4
Compuesto 622		555	557	58,9

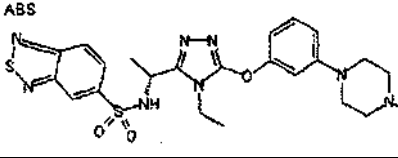
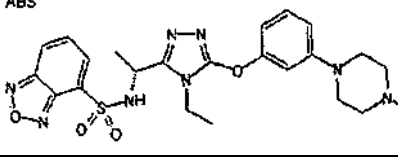
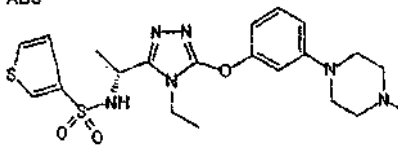
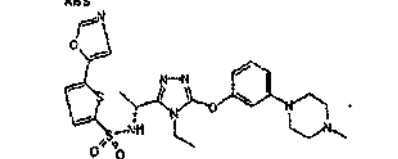
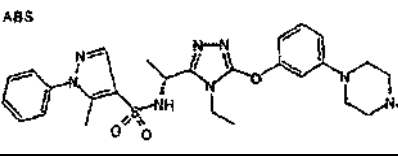
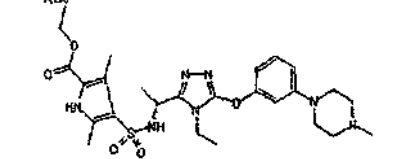
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 623		575	577	
Compuesto 624		562	564	

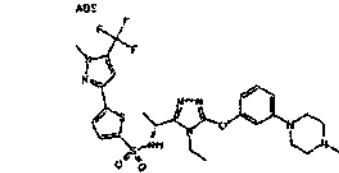
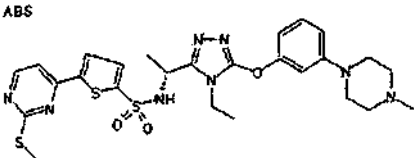
[Tabla 1-87]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 625		484	486	
Compuesto 626		499	501	61,1
Compuesto 627		489	491	90,0
Compuesto 628		533	535	64,4
Compuesto 629		541	543	101,1
Compuesto 630		527	529	107,4

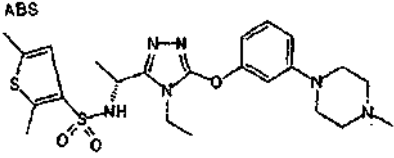
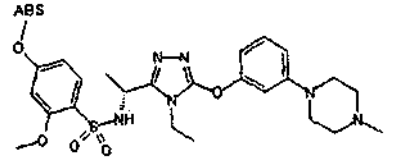
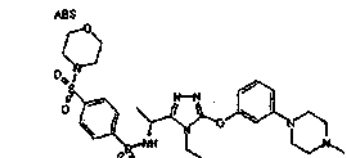
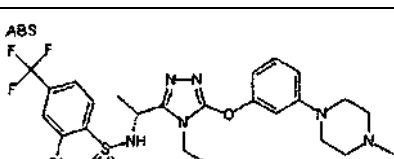
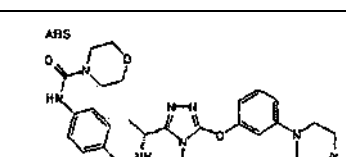
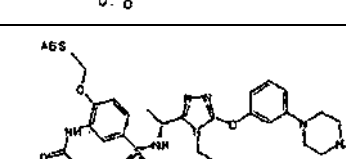
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 631		504	506	95,2
Compuesto 632		527	529	59,9

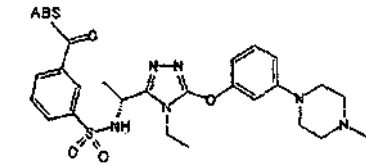
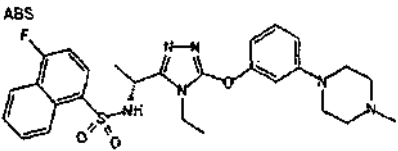
[Tabla 1-88]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 633		527	529	111,2
Compuesto 634		511	513	51,0
Compuesto 635		475	477	68,7
Compuesto 636		542	544	85,7
Compuesto 637		549	551	50,6
Compuesto 638		558	560	

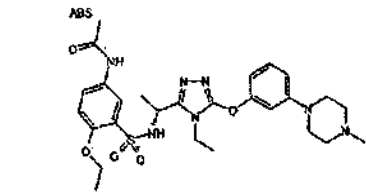
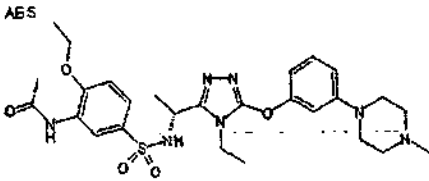
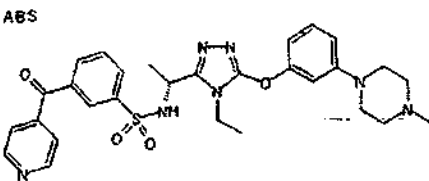
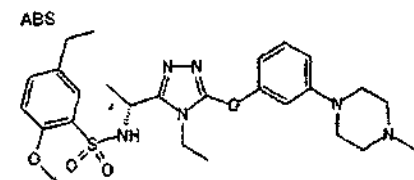
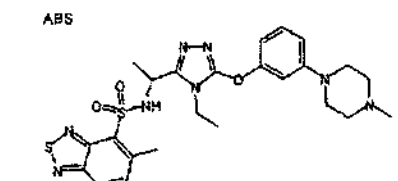
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 639		623	625	
Compuesto 640		599	601	59,5

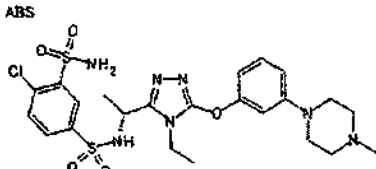
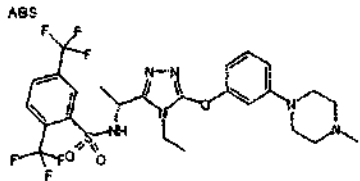
[Tabla 1-89]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 641		503	505	85,2
Compuesto 642		529	531	85,5
Compuesto 643		618	620	
Compuesto 644		571	573	93,0
Compuesto 645		597	599	
Compuesto 646		641	643	

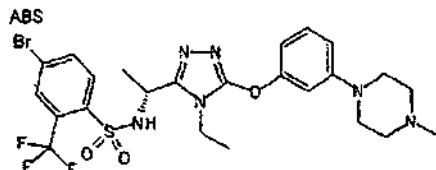
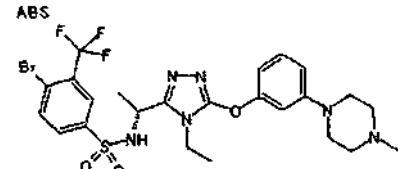
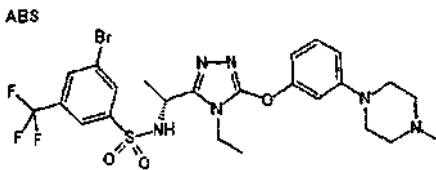
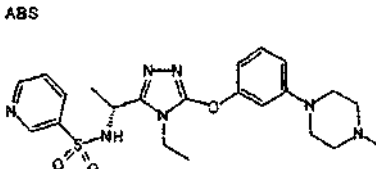
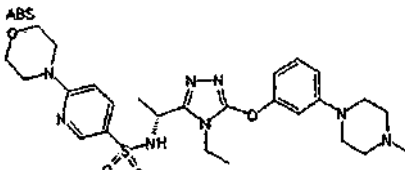
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 647		511	513	99,0
Compuesto 648		537	539	107,8

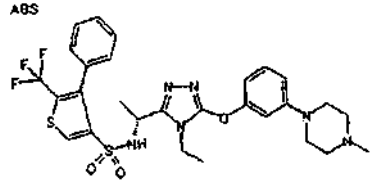
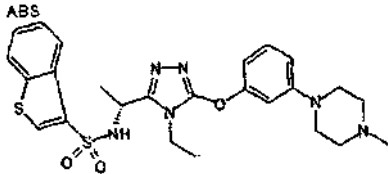
[Tabla 1-90]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 649		570	572	64,7
Compuesto 650		570	572	
Compuesto 651		574	576	
Compuesto 652		527	529	91,9
Compuesto 653		541	543	

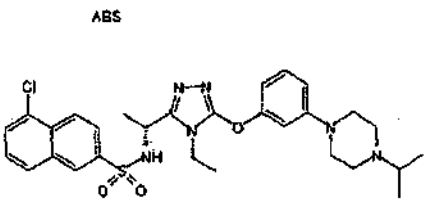
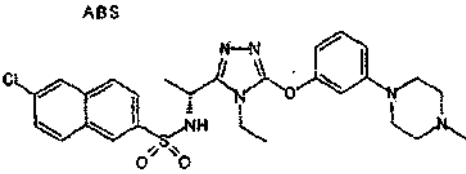
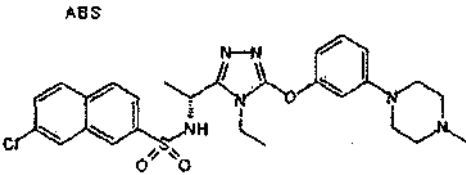
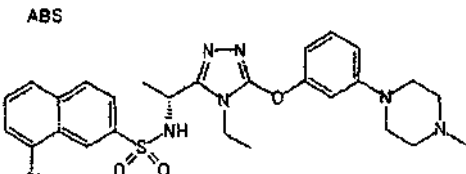
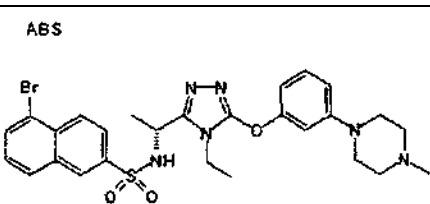
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 654		582	584	71,7
Compuesto 655		605	607	

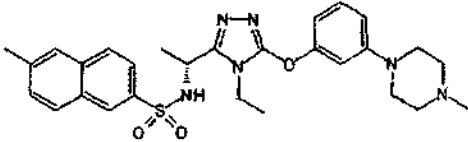
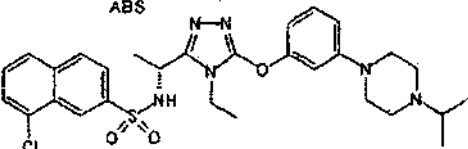
[Tabla 1-91]

Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 656		615, 617	617, 619	
Compuesto 657		615, 617	617, 619	94,9
Compuesto 658		615, 617	617, 619	80,4
Compuesto 659		470	472	
Compuesto 660		555	557	

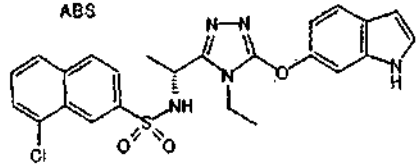
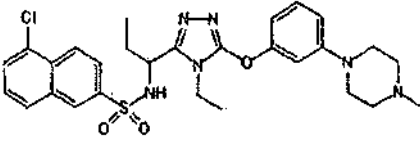
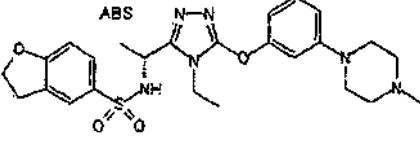
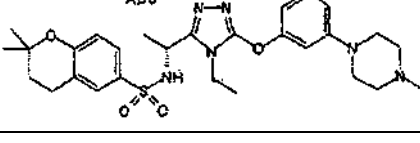
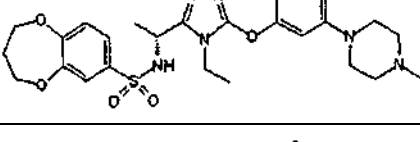
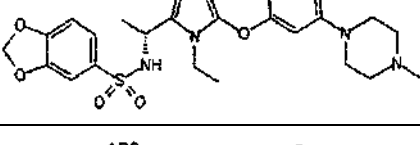
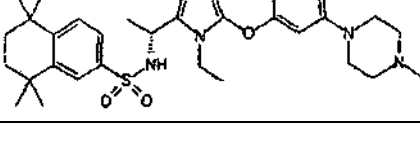
Número de compuesto	Estructura química	APCI MS (M-H) ⁻	APCI MS (M+H) ⁺	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 661		619	621	
Compuesto 662		525	527	95,4

[Tabla 1-92]

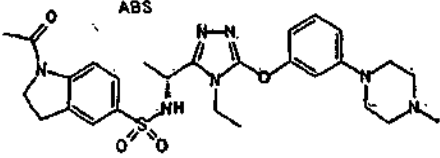
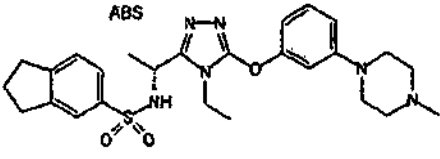
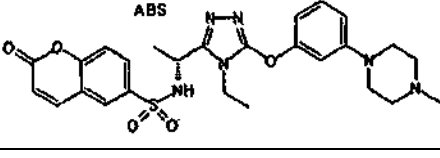
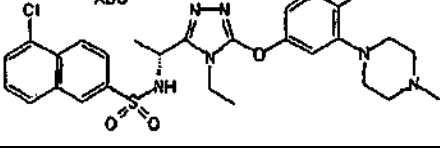
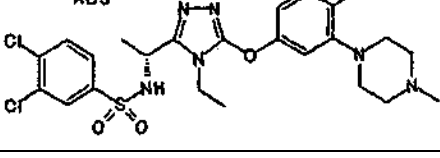
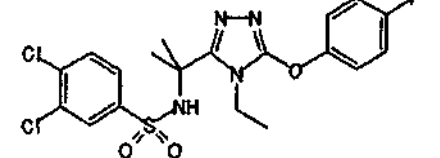
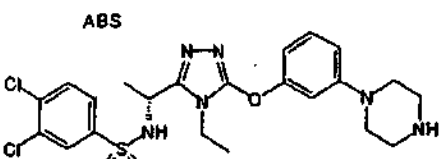
Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 μM)
Compuesto 663		210,0 - 217,0	99,5
Compuesto 664		218,0 - 221,5	85,4
Compuesto 665		197,0 - 201,0	100,3
Compuesto 666		143,5 - 144,5	97,9
Compuesto 667		207,0 - 208,0	99,2

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 668			98,6
Compuesto 669		131,5 - 132,5	100,3

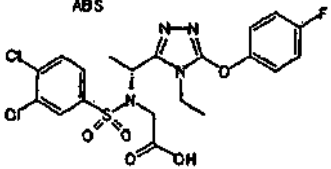
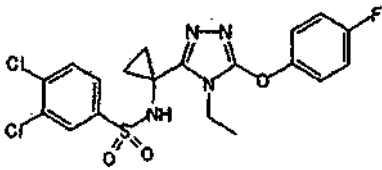
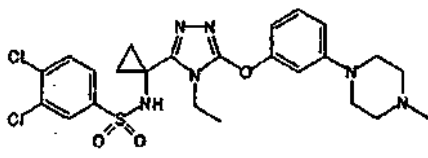
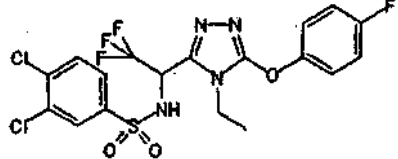
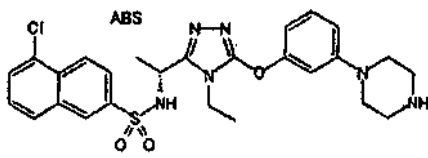
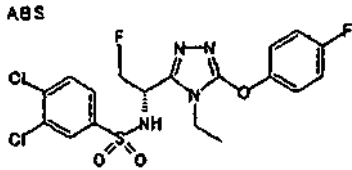
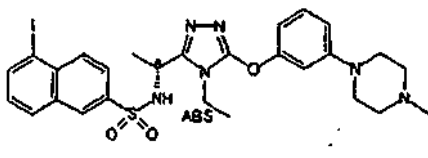
[Tabla 1-93]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 670		214,5 - 218,0	100,8
Compuesto 671			100,6
Compuesto 672			102,7
Compuesto 673			62,0
Compuesto 674			97,0
Compuesto 675			96,6
Compuesto 676			92,6

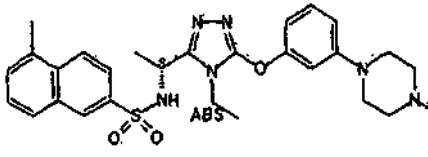
[Tabla 1-94]

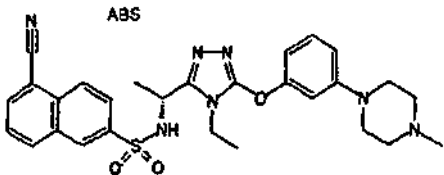
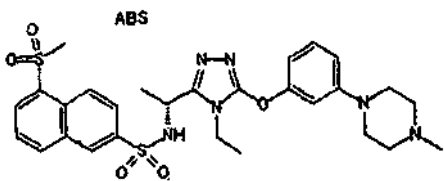
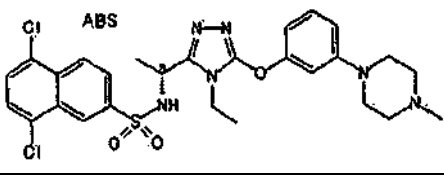
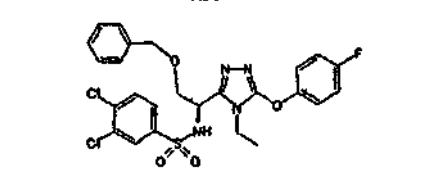
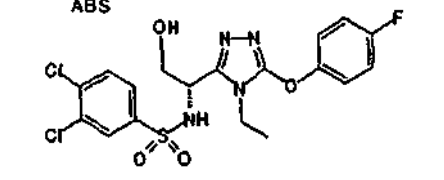
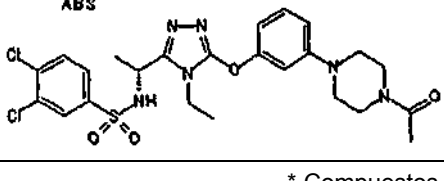
Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 677			60,8
Compuesto 678			97,4
Compuesto 679			104,0
Compuesto 680		169,5 - 170,5	100,1
Compuesto 681		189,0 - 189,5	100,2
Compuesto 682*		228,0 - 228,5	76,6
Compuesto 683		175,0 - 178,0	100,5
* Compuesto de Referencia			

[Tabla 1-95]

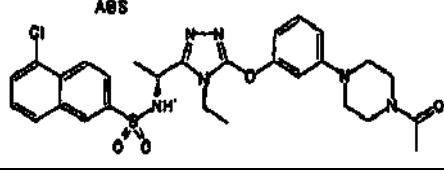
Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 684		169,5 - 171,5	
Compuesto 685*		255,0 - 260,0	65,1
Compuesto 686*		220,5 - 221,0	92,7
Compuesto 687*			80,1
Compuesto 688		192,0 - 193,0	100,5
Compuesto 689*			92,7
Compuesto 690		198,0 - 200,0	102,2
* Compuestos de Referencia			

[Tabla 1-96]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 691		180,0 - 182,0	98,5

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 692		227,0 - 229,0	98,5
Compuesto 693		158,0 - 161,0	97,7
Compuesto 694		189,0 - 191,0	106,0
Compuesto 695*			
Compuesto 696*			
Compuesto 697			
* Compuestos de Referencia			

[Tabla 1-97]

Número de compuesto	Estructura química	Punto de fusión (°C)	Ensayo de unión (membrana) % de inhibición (10 µM)
Compuesto 698			99,8

5 En la Tabla 1, algunos de los compuestos tienen dos datos en APCI MS (M-H)- y APCI MS (M+H)+, debido a que se detectaron dos picos debido a isótopos de un átomo de cloro o un átomo de bromo.

Para los compuestos que se enumeran en lo sucesivo, se muestran datos de RMN de ¹H.

- Compuesto 100: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3 H) 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 3,22 (s, 6 H) 3,40 - 3,50 (m, 8 H) 3,77 - 3,93 (m, 2 H) 4,68 (c, J = 6,9 Hz, 1 H) 6,34 (dd, J = 7,3, 2,29 Hz, 1 H) 6,52 (dd, J = 8,3, 2,29 Hz, 1 H) 6,56 (t, J = 2,3 Hz, 1 H) 7,12 (t, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1 H).
- 5 Compuesto 119: (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,50 (d, J = 7,3 Hz, 3 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H), 4,59 - 4,65 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H) 6,37 - 6,42 (m, 1 H), 6,80 - 6,95 (m, 2 H), 7,01 - 7,04 (m, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H), 7,36 - 7,44 (m, 4 H), 7,49 - 7,53 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,93 - 7,96 (m, 1 H).
- 10 Compuesto 127: (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,93 - 4,02 (m, 2 H), 4,59 - 4,65 (m, 1 H), 5,47 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,05 - 7,10 (m, 2 H), 7,31 - 7,37 (m, 3 H), 7,61 - 7,64 (m, 1 H), 7,80 - 7,82 (m, 1 H).
- 15 Compuesto 129: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,21 - 1,29 (m, 6 H), 2,29 (s, 6 H), 3,83 - 4,01 (m, 2 H), 4,61 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,43 - 6,47 (m, 1 H), 6,89 - 6,93 (m, 1 H), 7,34 - 7,40 (m, 3 H), 7,52 - 7,60 (m, 3 H), 8,24 (s, 1 H), 11,18 (s, 1 H).
- 20 Compuesto 130: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 3,87 - 4,02 (m, 2 H), 4,70 (c, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,43 - 6,45 (m, 1 H), 6,77 - 6,80 (m, 1 H), 7,28 - 7,30 (m, 1 H), 7,36 - 7,38 (m, 1 H), 7,50 - 7,53 (m, 1 H), 7,67 - 7,75 (m, 2 H), 7,83 - 7,86 (m, 1 H), 8,04 - 8,07 (m, 1 H), 8,12 - 8,19 (m, 2 H), 8,45 - 8,47 (m, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).
- 25 Compuesto 131: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,89 - 4,03 (m, 2 H), 4,64 - 4,72 (m, 1 H), 6,44 - 6,46 (m, 1 H), 6,87 - 6,90 (m, 1 H), 7,36 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 - 7,57 (m, 1 H), 7,82 - 7,84 (m, 1 H), 7,88 - 7,91 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 11,18 (s, 1 H).
- 30 Compuesto 132: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 - 1,31 (m, 6 H), 2,39 (s, 3 H), 3,85 - 4,02 (m, 2 H), 4,69 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,43 - 6,47 (m, 1 H), 6,88 - 6,92 (m, 1 H), 7,36 - 7,39 (m, 2 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,77 - 7,80 (m, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 11,18 (s, 1 H).
- 35 Compuesto 134: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,89 - 4,05 (m, 2 H), 4,67 - 4,73 (m, 1 H), 6,44 - 6,46 (m, 1 H), 6,86 - 6,90 (m, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,54 - 7,57 (m, 1 H), 7,83 - 7,88 (m, 1 H), 7,91 - 7,94 (m, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 11,17 (s, 1 H).
- 40 Compuesto 136: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 - 1,31 (m, 6 H), 3,85 - 4,02 (m, 2 H), 4,72 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,44 - 6,47 (m, 1 H), 6,87 - 6,91 (m, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 4 H), 8,74 (s, 1 H), 11,17 (s, 1 H).
- 45 Compuesto 150: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,00 - 2,20 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 3,70 - 3,88 (m, 2 H), 4,10 (dd, J = 6,9, 9,4 Hz, 1 H), 6,71 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 4 H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 2,2 Hz, 1 H).
- 50 Compuesto 668: (600 MHz, DMSO-d₆) ppm: 1,19 - 1,25 (m, 6 H), 2,22 (s, 3 H), 2,41 - 2,46 (m, 4 H), 2,49 - 2,54 (m, 3 H), 3,11 - 3,17 (m, 4 H), 3,83 - 3,99 (m, 2 H), 4,65 - 4,71 (m, 1 H), 6,47 - 6,51 (m, 1 H), 6,77 - 6,82 (m, 2 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,77 - 7,84 (m, 2 H), 8,01 - 8,10 (m, 2 H), 8,38 - 8,51 (m, 2 H).
- 55 Compuesto 671: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,70 - 2,06 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,66 (s a, 4 H), 3,29 (t, J = 5,1 Hz, 4 H), 3,68 - 3,92 (m, 2 H), 4,38 (dd, J = 7,0, 15,4 Hz, 1 H), 6,50 (s a, 1 H), 6,56 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 6,89 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 2,0, 9,0 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,4 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).
- 60 Compuesto 672: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,57 - 2,70 (m, 4 H), 3,16 - 3,33 (m, 6 H), 3,91 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,52 - 4,69 (m, 3 H), 5,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2 H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H).
- 65 Compuesto 673: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,33 (s, 6 H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,80 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 2,79 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,25 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,90 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,48 - 4,65 (m, 1 H), 5,07 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,97 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H).
- Compuesto 674: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,21 (quint, J = Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,25 (t, J = 4,6 Hz, 4 H), 3,93 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,27 (dd, J = 6,0, 11,6 Hz, 4 H) 4,51 - 4,66 (m, 1 H), 5,15 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,74 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 2 H), 7,23 (t, J = Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Compuesto 675: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,59 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,26 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,95 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,50 - 4,68 (m, 1 H), 5,18 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 6,74 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,42 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1 H).

Compuesto 676: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,27 - 1,33 (m, 15 H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,61 - 2,72 (m, 4 H), 3,25 - 3,33 (m, 4 H), 3,90 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,57 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1 H), 5,13 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,70 - 6,79 (m, 2 H), 6,99 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

Compuesto 677: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,49 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,56 - 2,63 (m, 4 H), 3,14 - 3,30 (m, 6 H), 3,84 - 4,10 (m, 4 H), 4,53 - 4,64 (m, 1 H), 5,25 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 6,71 - 6,79 (m, 2 H), 7,01 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,69 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1 H).

Compuesto 678: (200 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,11 (quint, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,58 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 4 H), 3,25 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,92 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,52 - 4,67 (m, 1 H), 5,15 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 6,73 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 2 H), 6,98 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 2,2, 7,9 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H).

Compuesto 679: (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,40 - 2,46 (m, 4 H), 3,12 - 3,16 (m, 4 H), 3,81 - 3,97 (m, 2 H), 4,64 - 4,72 (m, 1 H), 6,53 - 6,58 (m, 1 H), 6,60 - 6,65 (m, 1 H), 6,77 - 6,82 (m, 2 H), 7,20 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 2 H), 8,54 - 8,61 (m, 1 H).

Compuesto 698: (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 3,10 - 3,20 (m, 4 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 3,67 - 3,74 (m, 2 H), 3,89 - 4,00 (m, 2 H), 4,67 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,65 - 6,75 (m, 2 H), 6,94 - 6,97 (m, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,46 - 7,50 (m, 1 H), 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,80 - 7,84 (m, 1 H), 7,95 - 7,99 (m, 1 H), 8,29 - 8,34 (m, 1 H), 8,45 - 8,47 (m, 1 H).

Lo siguiente describe métodos a modo de ejemplo de preparación de materiales de partida que se usan para producir los compuestos de la presente solicitud.

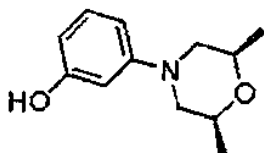
Ejemplos de Referencia 1 - 3

Comenzando a partir de la amina correspondiente en lugar del 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano que se usa en el Ejemplo 7-(1), el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 7-(1) se repitió para dar los compuestos del título.

Ejemplo de Referencia 1

3-((2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolina-4-il)-fenol

[Fórmula 79]



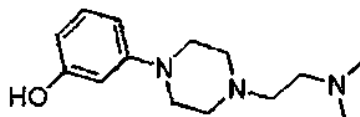
Sustancia oleosa de color marrón, rendimiento 71 %

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 2,36 - 2,45 (m, 2 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 3,73 - 3,83 (m, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 6,28 - 6,33 (m, 1 H), 6,36 - 6,38 (m, 1 H), 6,46 - 6,51 (m, 1 H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1 H)

Ejemplo de Referencia 2

3-[4-(2-Dimetilaminoetil)-piperazin-1-il]-fenol

[Fórmula 80]



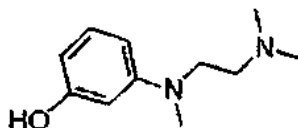
Sustancia oleosa de color amarillo, rendimiento 12 %

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,29 (s, 6 H), 2,48 - 2,57 (m, 4 H), 2,57 - 2,64 (m, 4 H), 3,11 - 3,16 (m, 4 H), 6,24 - 6,30 (m, 1 H), 6,32 - 6,37 (m, 1 H), 6,42 - 6,49 (m, 1 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H)

5 Ejemplo de Referencia 3

3-[(2-Dimetilaminoetil)-metil-amino]-fenol

[Fórmula 81]



10

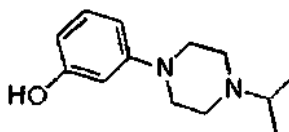
Sustancia oleosa de color marrón, rendimiento 42 %

RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,27 (s, 6 H), 2,44 - 2,50 (m, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 6,09 - 6,16 (m, 2 H), 6,19 - 6,24 (m, 1 H), 7,01 (t, J = 8,0 Hz, 1 H)

15 Ejemplo de Referencia 4

3-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-fenol

[Fórmula 82]



20

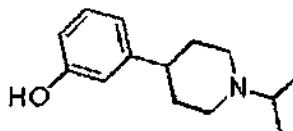
Acetona (1,95 g) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (7,12 g) se añadieron a una solución de 3-piperazin-1-il-fenol (2,00 g) en THF (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se filtró para dar el compuesto del título (1,48 g, polvo incoloro).

25 RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 2,68 - 2,72 (m, 4 H), 2,71 - 2,78 (m, 1 H), 3,15 - 3,23 (m, 4 H), 6,28 - 6,32 (m, 1 H), 6,36 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,09 (t, J = 8,3 Hz, 1 H)

Ejemplo de Referencia 5

30 3-(1-Isopropilpiperidin-4-il)-fenol

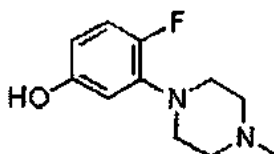
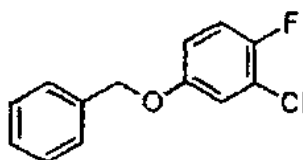
[Fórmula 83]



35 Comenzando a partir de 3-piperidin-4-il-fenol en lugar de 3-piperazin-1-il-fenol que se usa en el Ejemplo de Referencia 4, el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo de Referencia 4 se repitió para dar el compuesto del título (rendimiento 31 %, polvo incoloro).

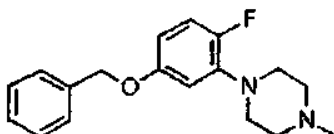
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 6 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 2 H), 2,31 - 2,50 (m, 3 H), 2,92 - 3,02 (m, 1 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 6,66 - 6,72 (m, 2 H), 6,74 - 6,79 (m, 1 H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1 H)

Ejemplo de Referencia 6

4-Fluoro-3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenol**[Fórmula 84]**4-Benciloxi-2-cloro-1-fluorobenceno**[Fórmula 85]**

(1) Una suspensión de 3-cloro-4-fluorofenol (2,00 g), cloruro de bencilo (1,88 ml), y carbonato de potasio (2,82 g) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (OH SiO₂, AcOEt / hexano = 0 - 10 %) para dar el compuesto del título (2,00 g) en forma de una sustancia oleosa de color amarillo claro.

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,01 (s, 2 H), 6,77 - 6,86 (m, 1 H), 6,96 - 7,09 (m, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 5 H)

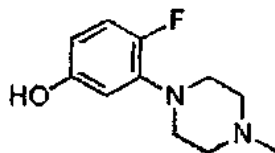
1-(5-Benciloxi-2-fluorofenil)-4-metil-piperazina**[Fórmula 86]**

(2) Bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, el compuesto (7,5 g) que se obtuvo en el Ejemplo de Referencia 6-(1) y, a continuación de lo anterior, una solución de 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-1 fosfino-biciclo[3,3,3]-undecano (1,1 g) en tolueno (320 ml) se añadieron a tris dibencilidenodipaladio (1,45 g) y t-butoxisodio (4,26 g). A continuación, una solución de N-metilpiperazina (1,02 g) en tolueno (20 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH SiO₂, AcOEt / hexano = 0 - 30 %) para dar el compuesto del título (2,27 g) en forma de sustancia oleosa de color amarillo.

RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,35 (s, 3 H), 2,55 - 2,63 (m, 4 H), 3,06 - 3,15 (m, 4 H), 5,00 (s, 2 H), 6,46 - 6,51 (m, 1 H), 6,56 - 6,59 (m, 1 H), 6,89 - 6,95 (m, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 5 H)

4-Fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)-fenol

[Fórmula 87]



- 5 (3) Una suspensión del compuesto (2,48 g) que se obtuvo en el Ejemplo de Referencia 6-(2) e hidróxido de paladio (10 %, 250 mg) en metanol (30 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 65 °C durante dos horas y media y, a continuación de lo anterior, a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH SiO₂, AcOEt / hexano = 0 - 99 %, metanol / cloroformo = 0 - 10 %). A continuación de lo
- 10 anterior, el compuesto resultante se purificó de nuevo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (OH SiO₂, metanol / cloroformo = 0 - 10 %) para dar el compuesto del título (877 mg) como un sólido de color ocre.

RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,21 (s, 3 H), 2,39 - 2,48 (m, 4 H), 2,89 - 2,99 (m, 4 H), 6,26 - 6,31 (m, 1 H), 6,35 - 6,39 (m, 1 H), 6,84 - 6,91 (m, 1 H), 9,20 (s, 1 H)

- 15 Lo siguiente describe un método a modo de ejemplo de producción de un producto intermedio representado por la Fórmula (II) de la presente solicitud.

- Comenzando a partir de los materiales de partida correspondientes, se repitieron los mismos procedimientos que se muestran en los Ejemplos 1-(1) a 1-(7), los Ejemplos 2-(1) y 2-(2), los Ejemplos 7-(1) y 7-(2), los Ejemplos 17-(1) y 17-(2), el Ejemplo 18-(1), el Ejemplo 21-(1), el Ejemplo 22-(1), y los Ejemplos 26-(1) a 26-(8), seguido de formación de sal según sea necesario para obtener compuestos o sales de los compuestos que son productos intermedios útiles en la producción del compuesto de Fórmula (I) de la presente solicitud. Los productos intermedios resultantes se muestran en la Tabla 2 junto con los productos intermedios que se obtienen en los
- 25 Ejemplos en lo que antecede.

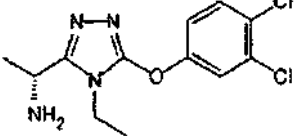
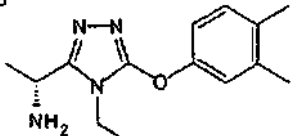
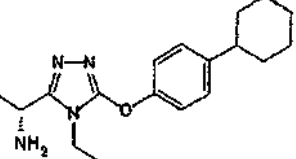
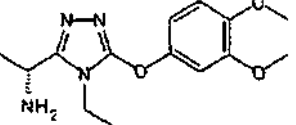
[Tabla 2-1]

Número de compuesto	Estructura química	RMN de ¹ H
Producto intermedio 1	ABS	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 3 12 (dd, J = 13,3, 8,6 Hz, 1 H), 3,38 (dd, J = 13,3, 6,1 Hz, 1 H) 3,60 - 4,30 (m 3 H) 7 10 - 7,46 (m, 10 H)
Producto intermedio 2	ABS	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 129 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H), 3,96 - 4,09 (m, 3 H), 7 15 7,30 (m, 4 H)
Producto intermedio 3	ABS	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 133 (t, J = 7 1 Hz, 3 H), 142 (d, J = 6 4 Hz, 3 H), 2,23 (s, 3 H) 4,00 4 12 (m, 3 H), 7 10 - 7,40 (m, 4 H)

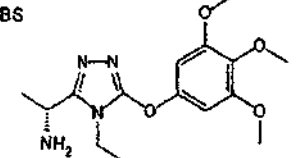
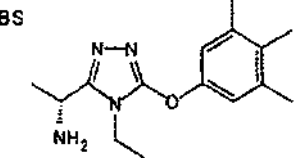
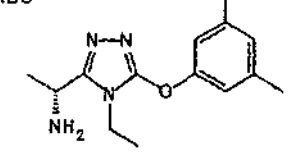
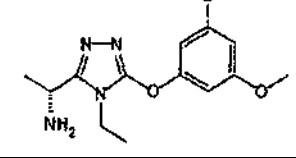
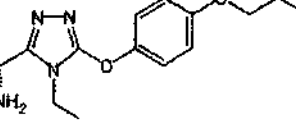
Número de compuesto	Estructura química	RMN de ^1H
Producto intermedio 4	ABS 	(600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 - 1,30 (m, 3 H), 1,41 - 1,48 (m, 3 H) 2,33 (s, 3 H), 3,83 - 4,10 (m, 3 H), 7,04 - 7,14 (m, 3 H), 7,26 - 7,37 (m, 1 H)
Producto intermedio 5	ABS 	(600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 4,05 - 4,25 (m, 3 H), 6,81 - 7,32 (m, 4 H)
Producto intermedio 6	ABS 	(200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 3,87 - 4,26 (m, 3 H), 7,14 - 7,26 (m, 1 H), 7,30 - 7,45 (m, 4 H)
Producto intermedio 7	ABS 	(600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 - 1,95 (m, 3 H), 1,53 - 1,62 (m, 3 H), 3,95 - 4,20 (m, 3 H), 7,27 - 7,40 (m, 4 H)

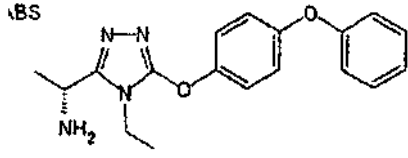
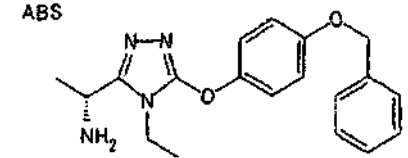
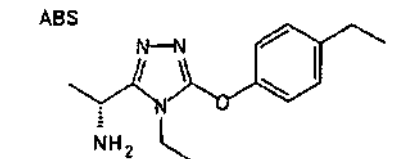
[Tabla 2-2]

Producto intermedio 8	ABS 	(600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,90, 4,25 (m, 3 H), 7,15 - 7,50 (m, 4 H)
Producto intermedio 9	ABS 	(600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,14 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,00 (dd, J = 13,3, 7,3 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 13,3, 6,9 Hz, 1 H), 3,77 - 3,98 (m, 2 H), 4,11 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,139 (m, 9 H).
Producto intermedio 10	ABS 	(600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,95 - 4,20 (m, 3 H), 6,82 - 6,97 (m, 2 H), 7,21 - 7,34 (m, 2 H)
Producto intermedio 11	ABS 	(600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 3,96 - 4,23 (m, 3 H), 6,90 - 7,15 (m, 2 H), 7,30 - 7,44 (m, 2 H)

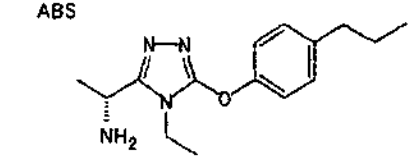
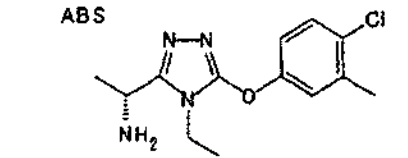
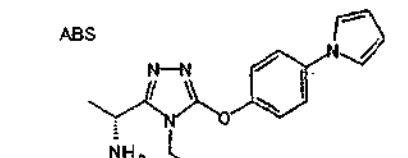
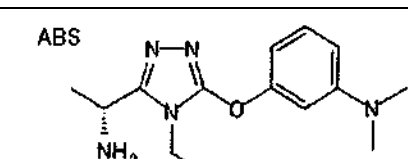
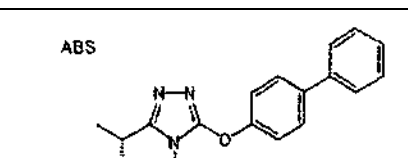
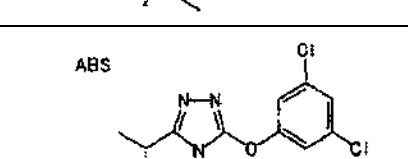
Producto intermedio 12	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,60 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,98 - 4,21 (m, 3 H), 7,26 - 7,65 (m, 3 H)
Producto intermedio 13	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,95 - 4,23 (m, 3 H), 7,00 - 7,19 (m, 3 H)
Producto intermedio 14	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,05 - 2,03 (m, 16 H), 2,32 - 2,65 (m, 1 H), 3,87 - 4,29 (m, 3 H), 7,00 - 7,46 (m, 4 H)
Producto intermedio 15	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 3,87 (s, 6 H), 3,96 - 4,27 (m, 3 H), 6,82 - 6,88 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 2,6 Hz, 1 H)

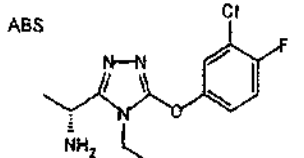
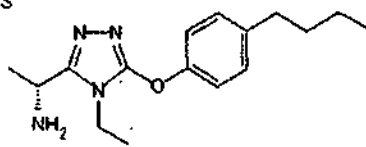
[Tabla 2-3]

Producto intermedio 16	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,82 (s, 6 H), 3,99 - 4,12 (m, 2 H), 4,13 - 4,19 (m, 1 H), 6,63 (s, 2 H)
Producto intermedio 17	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 2,26 (s, 6 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 4,14 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,97 (s, 2 H)
Producto intermedio 18	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,30 (s, 6 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,95 (s, 2 H)
Producto intermedio 19	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,81 (s, 6 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 4,20 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 6,59 (s, 2 H)
Producto intermedio 20	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,95 - 0,98 (m, 3 H), 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,71 - 1,78 (m, 2 H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,85 - 6,89 (m, 2 H), 7,23 - 7,28 (m, 2 H)

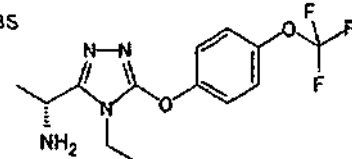
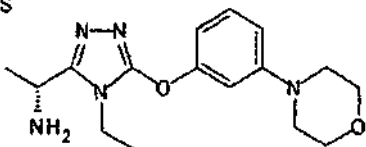
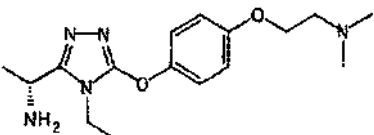
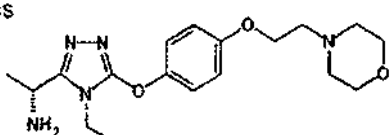
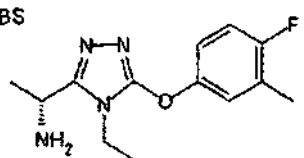
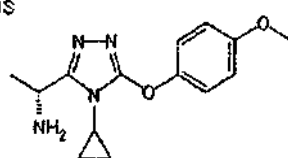
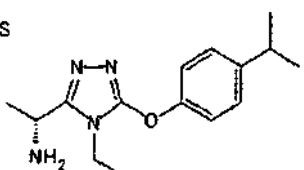
Producto intermedio 21		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,99 - 4,13 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,98 - 7,05 (m, 4 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 4 H)
Producto intermedio 22		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,68 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,94 - 7,00 (m, 2 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,31 - 7,35 (m, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H), 7,41 - 7,44 (m, 2 H)
Producto intermedio 23		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,23 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 2,64 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 2 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,16 - 7,31 (m, 4 H)

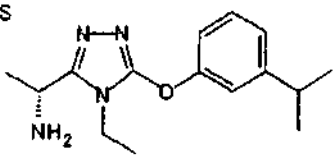
[Tabla 2-4]

Producto intermedio 24		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,94 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,54 - 1,67 (m, 5 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 3,94 - 4,10 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1 H), 7,12 - 7,31 (m, 4 H)
Producto intermedio 25		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 8,7, 3,7 Hz, 1 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H)
Producto intermedio 26		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,99 - 4,14 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 6,30 - 6,33 (m, 2 H), 6,99 - 7,03 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 2 H), 7,41 - 7,44 (m, 2 H)
Producto intermedio 27		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,94 (s, 6 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,52 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 6,60 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,72 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 28		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 4,19 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,32 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 4 H), 7,55 - 7,62 (m, 4 H)
Producto intermedio 29		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,91 Hz, 3 H), 4,00 - 4,12 (m, 2 H), 4,17 - 4,23 (m, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H)

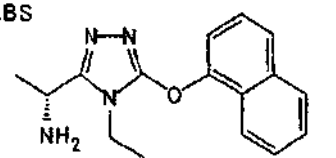
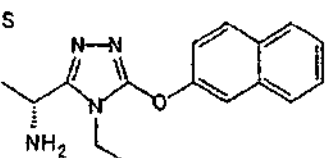
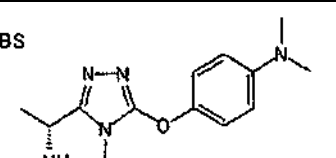
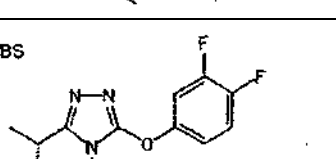
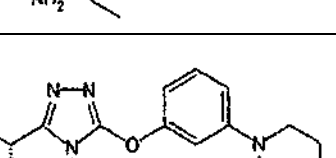
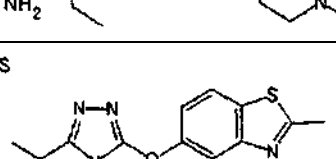
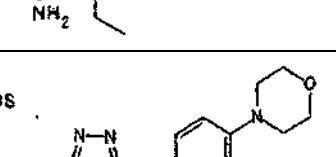
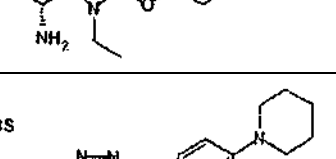
Producto intermedio 30	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 4,01 - 4,13 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,51 - 7,54 (m, 1 H)
Producto intermedio 31	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,92 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H), 1,30 - 1,44 (m, 5 H), 1,54 - 1,63 (m, 5 H), 2,55 - 2,64 (m, 2 H), 3,97 - 4,10 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 4 H)

[Tabla 2-5]

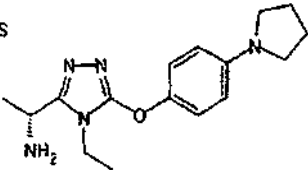
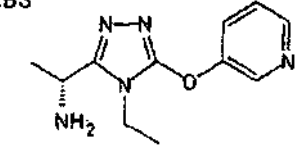
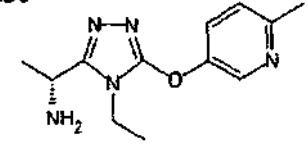
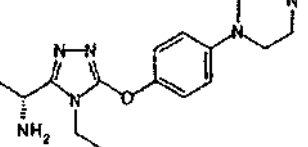
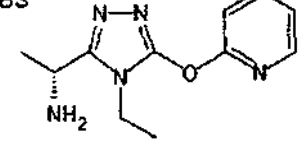
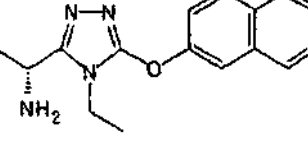
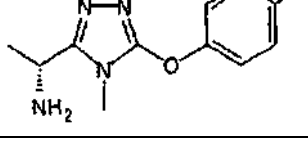
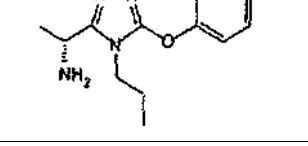
Producto intermedio 32	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 4,00 - 4,15 (m, 2 H), 4,18 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,19 - 7,28 (m, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H)
Producto intermedio 33	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 3,12 - 3,19 (m, 4 H), 3,79 - 3,86 (m, 4 H), 3,95 - 4,09 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,1 Hz, 1 H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,00 - 7,03 (m, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H)
Producto intermedio 34	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,33 (s, 6 H), 2,67 - 2,76 (m, 2 H), 3,95 - 4,08 (m, 4 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 6,84 - 6,93 (m, 2 H), 7,19 - 7,31 (m, 2 H)
Producto intermedio 35	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,40 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,56 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,54 - 2,59 (m, 4 H), 2,78 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2 H), 3,71 - 3,75 (m, 4 H), 3,98 - 4,06 (m, 2 H), 4,08 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 6,86 - 6,90 (m, 2 H), 7,24 - 7,28 (m, 2 H)
Producto intermedio 36	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 3 H), 3,98 - 4,11 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,21 - 7,24 (m, 1 H)
Producto intermedio 37	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,00 - 1,20 (m, 4 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3 H), 2,90 - 3,06 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,05 - 4,32 (m, 1 H), 6,38 - 6,95 (m, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H)
Producto intermedio 38	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,23 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 6 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,86 - 2,93 (m, 1 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,19 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,27 (m, 2 H)

Producto intermedio 39	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6 H), 1,41 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 7,06 - 7,10 (m, 1 H), 7,13 - 7,18 (m, 1 H), 7,20 - 7,24 (m, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, H)
------------------------	--	---

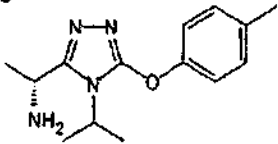
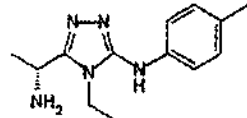
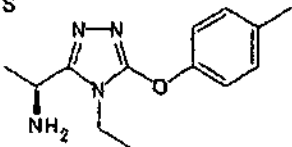
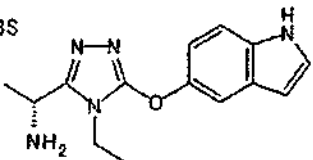
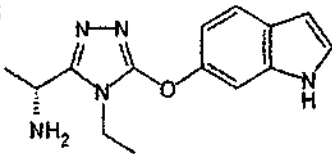
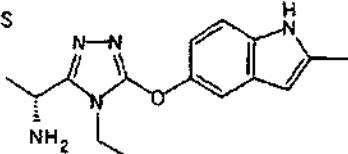
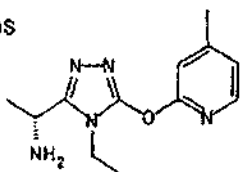
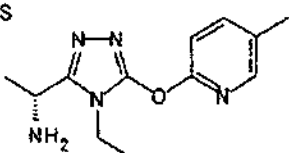
[Tabla 2-6]

Producto intermedio 40	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,48 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 4,09 - 4,24 (m, 3 H), 7,43 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 2 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 1 H)
Producto intermedio 41	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 4,18 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 3 H), 7,76 - 7,92 (m, 4 H)
Producto intermedio 42	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,93 (s, 6 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,66 - 6,76 (m, 2 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H)
Producto intermedio 43	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 - 1,61 (m, 6 H), 4,00 - 4,19 (m, 3 H), 6,69 - 7,37 (m, 3 H)
Producto intermedio 44	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52 - 2,61 (m, 4 H), 3,22 - 3,27 (m, 4 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6 - 9 Hz, 1 H), 6,71 - 6,80 (m, 2 H), 6,99 - 7,03 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H)
Producto intermedio 45	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,82 (s, 3 H), 4,02 - 4,14 (m, 2 H), 4,18 (c, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 46	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,33 - 1,47 (m, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 3,03 - 3,19 (m, 4 H), 3,78 - 3,92 (m, 4 H), 3,95 - 4,25 (m, 3 H), 6,81 - 7,00 (m, 2 H), 7,18 - 7,33 (m, 2 H)
Producto intermedio 47	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,34 - 1,46 (m, 3 H), 1,48 - 1,82 (m, 9 H), 3,02 - 3,18 (m, 4 H), 3,89 - 4,27 (m, 3 H), 6,88 - 7,00 (m, 2 H), 7,16 - 7,29 (m, 2 H)

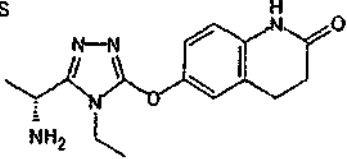
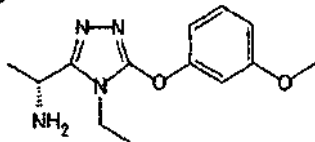
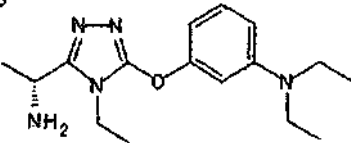
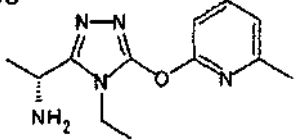
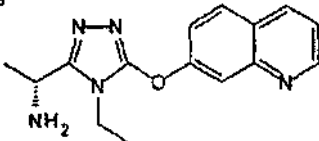
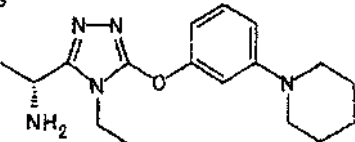
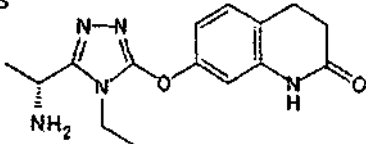
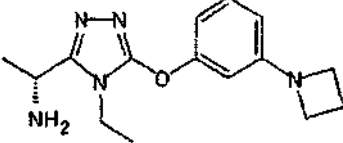
[Tabla 2-7]

Producto intermedio 48	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 1,96 - 2,03 (m, 4 H), 3,23 - 3,30 (m, 4 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 6,47 - 6,56 (m, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H)
Producto intermedio 49	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1 - 41 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 1,96 - 2,03 (m, 4 H), 3,23 - 3,30 (m, 4 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 6,47 - 6,56 (m, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H)
Producto intermedio 50	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 8,52 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H)
Producto intermedio 51	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52 - 2,61 (m, 4 H), 3,22 - 3,27 (m, 4 H), 3,97 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,71 - 6,80 (m, 2 H), 6,99 - 7,03 (m, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 1 H)
Producto intermedio 52	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,20 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 8,22 - 8,25 (m, 1 H)
Producto intermedio 53	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,46 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,62 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,20 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,70 - 7,73 (m, 1 H), 7,85 - 7,90 (m, 1 H), 8,10 - 8,13 (m, 1 H), 8,52 - 8,54 (m, 1 H), 9,19 - 9,25 (m, 1 H)
Producto intermedio 54	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 4,16 - 4,22 (m, 1 H), 7,15 - 7,18 (m, 2 H), 7,21 - 7,25 (m, 2 H)
producto intermedio 55	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,99 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 1,77 - 1,85 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,85 - 3,99 (m, 2 H), 4,12 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 - 7,18 (m, 2 H), 7,21 - 7,24 (m, 2 H)

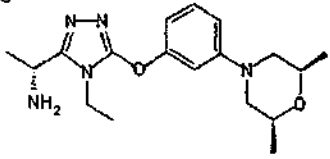
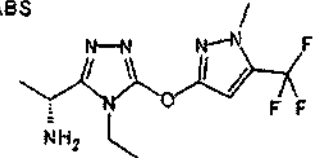
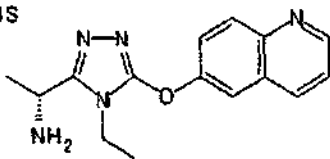
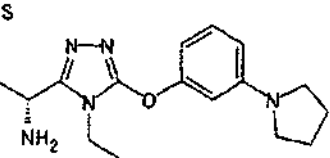
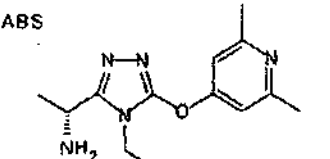
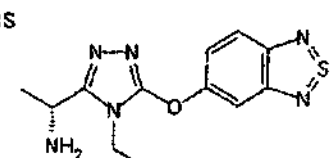
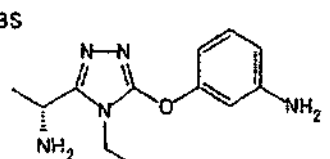
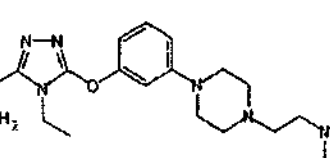
[Tabla 2-8]

Producto intermedio 56	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,53 - 1,58 (m 9 H) 2,34 (s 3 H) 4,20 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 4 66 - 4,72 (m, 1 H) 7 15 7 19 (m, 2 H), 7 21 - 7 24 (m, 2 H)
Producto intermedio 57	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,31 (t, J = 7 3 Hz 3 H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 2 28 (s, 3 H) 3,60 - 4,30 (m, 3 H), 6 96 7,02 (m, 4 H)
Producto intermedio 58	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,99 - 4,09 (m, 2 H), 4,16 (q J = 6,4 Hz, 1 H) 7 15 7,19 (m, 2 H) 7,22 -7,25 (m, 2 H)
Producto intermedio 59	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,44 (t, J = 7 1 Hz, 3 H) 1,59 (d, J = 6 9 Hz, 3 H), 4,02 4,13 (m, 2 H) 4,17 (q J = 6,6 Hz, 1 H) 644 - 647 (m, 1 H), 7,04 - 7,08 (m 1 H) 7 15 - 7 25 (m 2 H) 7,50 - 7 57 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H)
Producto intermedio 60	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d J = 6,4 Hz, 3 H), 3,98 - 4,10 (m 2 H) 4 15 (q J = 6 7 Hz 1 H) 6,30 - 6 39 (m 1 H), 6,87 7,00 (m 2 H) 7 39 7 52 (m 2 H) 9,55 (s 1 H)
Producto intermedio 61	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1 43 (t, J = 7 3 Hz, 3 H) 1 59 (d J = 6,9 Hz 3 H) 2 34 (s 3 H) 3,99 - 4,12 (m 2 H), 4 16 (q J = 6 9 Hz, 1 H), 6 03 6,13 (m 1 H) 686 - 707 (m 2 H) 728 737 (m, 1 H) 8,76 (s, 1 H)
Producto intermedio 62	ABS 	(600 MHz, CDDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,1 Hz 3 H), 1,61 (d, J = 6 9 Hz, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 3 96 407 (m, 2 H), 4,23 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,45 - 6,97 (m, 1 H), 7,13 - 7,15 (m, 1 H), 8,07 - 8,09 (m, 1 H)
Producto intermedio 63	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,36 - 1,45 (m, 3 H), 1,60 - 1,70 (m, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,96 - 4,10 (m, 2 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 7,22 - 7,27 (m, 1 H), 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 8,02 - 8,10 (m, 1 H)

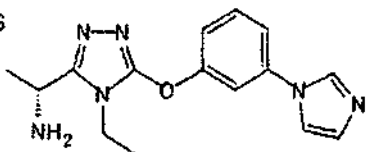
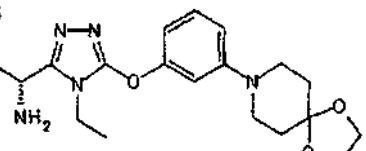
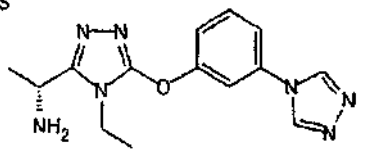
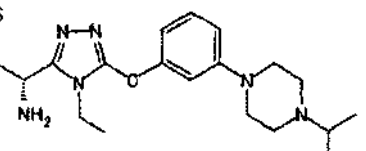
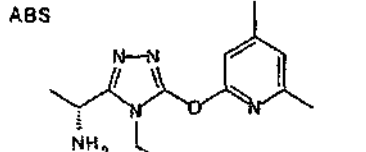
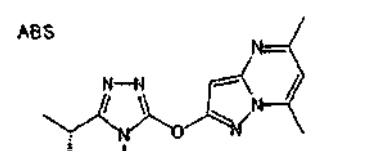
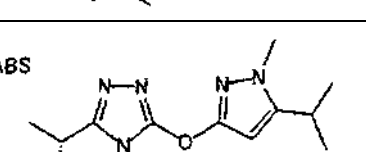
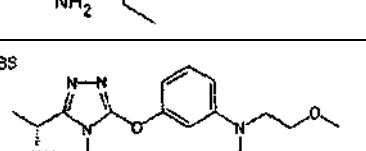
[Tabla 2-9]

Producto intermedio 64	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,59 - 2,63 (m, 2 H), 2,92 - 2,99 (m, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 2 H), 4,18 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,80 - 6,84 (m, 1 H), 7,11 - 7,16 (m, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 8,28 - 8,72 (m, 1 H)
Producto intermedio 65	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,93 - 4,05 (m, 2 H), 4,11 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,87 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 1 H)
Producto intermedio 66	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 6 H), 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 3,32 (c, J = 6,9 Hz, 4 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 4,11 - 4,17 (m, 1 H), 6,46 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H), 6,50 (dd, J = 8,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,67 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,14 (t, J = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 67	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,62 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,19 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 6,98 - 7,01 (m, 1 H), 7,13 - 7,16 (m, 1 H), 7,64 - 7,67 (m, 1 H)
Producto intermedio 68	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,45 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 4,05 - 4,16 (m, 2 H), 4,20 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,37 - 7,41 (m, 1 H), 7,65 - 7,68 (m, 1 H), 7,84 - 7,88 (m, 1 H), 7,94 - 7,96 (m, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,90 - 8,93 (m, 1 H)
Producto intermedio 69	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,53 - 1,60 (m, 5 H), 1,64 - 1,71 (m, 4 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 4,14 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,69 - 6,74 (m, 2 H), 6,95 (t, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,19 (t, J = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 70	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,57 - 2,61 (m, 2 H), 2,89 - 2,93 (m, 2 H), 3,93 - 4,11 (m, 2 H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 2 H), 7,11 - 7,15 (m, 1 H), 8,66 (s, 1 H)
Producto intermedio 71	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,30 - 2,39 (m, 2 H), 3,85 - 3,89 (m, 4 H), 3,94 - 4,06 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,22 - 6,25 (m, 1 H), 6,43 (t, J = 2,3 Hz, 1 H), 6,59 - 6,63 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1 H)

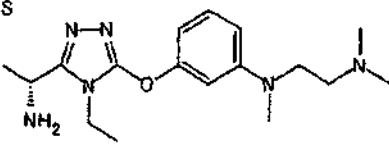
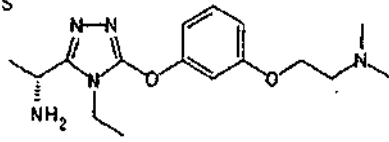
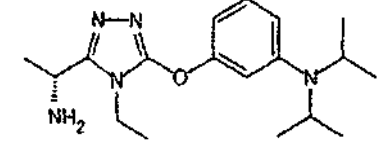
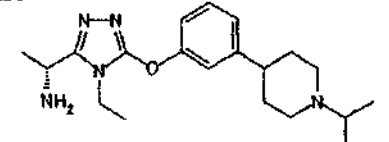
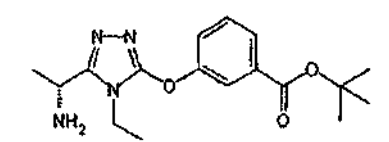
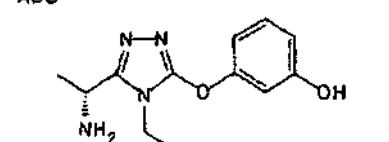
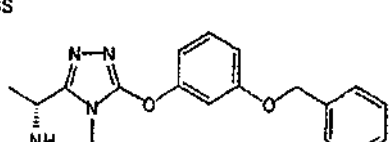
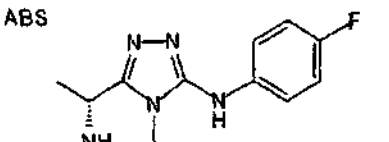
[Tabla 2-10]

Producto intermedio 72	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,24 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,39 - 2,46 (m, 2 H), 3,42 - 3,46 (m, 2 H), 3,73 - 3,81 (m, 2 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,1 Hz, 1 H), 6,76 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 6,98 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,22 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 73	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) ppm: 1,42 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,02 - 4,13 (m, 2 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H)
Producto intermedio 74	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,45 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,18 - 4,23 (m, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 8,02 - 8,05 (m, 1 H), 8,11 - 8,16 (m, 2 H), 8,88 - 8,91 (m, 1 H)
Producto intermedio 75	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 1,94 - 2,02 (m, 4 H), 3,22 - 3,29 (m, 4 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 6,36 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,3 Hz, 1 H), 6,50 - 6,56 (m, 2 H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 76	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,513 (s, 6 H), 3,98 - 4,11 (m, 2 H), 4,18 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 7,05 (6, 2 H)
Producto intermedio 77	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,46 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,63 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 4,07 - 4,24 (m, 3 H), 7,63 - 7,65 (m, 1 H), 8,00 - 8,03 (m, 1 H), 8,11 - 8,13 (m, 1 H)
Producto intermedio 78	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,37 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,96 - 4,05 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 6,45 - 6,50 (m, 1 H), 6,62 - 6,67 (m, 1 H), 6,71 - 6,75 (m, 1 H), 7,11 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H)
Producto intermedio 79	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,27 (s, 6 H), 2,45 - 2,56 (m, 4 H), 2,58 - 2,63 (m, 4 H), 3,20 - 3,24 (m, 4 H), 3,95 - 4,07 (m, 2 H), 4,11 - 4,17 (m, 1 H), 6,68 - 6,78 (m, 2 H), 6,95 - 6,98 (m, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)

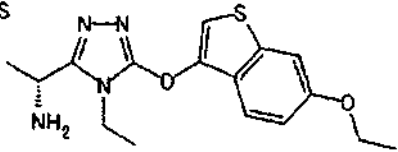
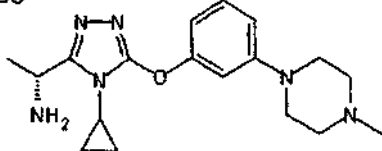
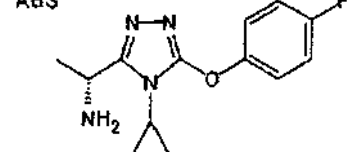
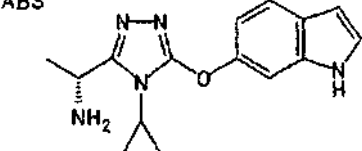
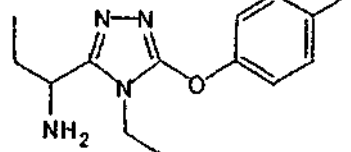
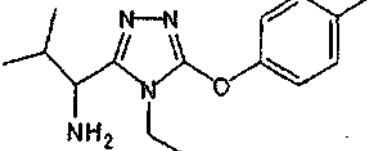
[Tabla 2-11]

Producto intermedio 80	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 4,02 - 4,15 (m, 2 H), 4,15 - 4,22 (m, 1 H), 7,18 - 7,20 (m, 1 H), 7,22 - 7,25 (m, 1 H), 7,28 - 7,30 (m, 1 H), 7,38 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,54 - 7,57 (m, 1 H), 7,85 - 7,89 (m, 1 H)
Producto intermedio 81	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 1,77 - 1,83 (m, 4 H), 3,27 - 3,36 (m, 4 H), 3,95 - 4,06 (m, 6 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,70 - 6,75 (m, 2 H), 6,97 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,20 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 82	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 - 1,47 (m, 3 H), 1,62 (dd, <i>J</i> = 6,65, 2,06 Hz, 3 H), 4,05 - 4,17 (m, 2 H), 4,17 - 4,22 (m, 1 H), 7,24 - 7,28 (m, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 8,52 (s, 2 H)
Producto intermedio 83	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,07 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6 H), 1,38 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 2,62 - 2,67 (m, 4 H), 2,67 - 2,74 (m, 1 H), 3,19 - 3,24 (m, 4 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1 H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,97 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 84	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,38 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,97 - 4,09 (m, 2 H), 4,18 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,82 - 6,83 (m, 1 H), 6,97 - 6,98 (m, 1 H)
Producto intermedio 85	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) ppm: 1,30 - 1,76 (m, 6 H), 2,56 (s, 3 H), 2,69 (s, 3 H), 4,08 - 4,19 (m, 3 H), 6,59 (s, 1 H), 6,72 (s, 1 H)
Producto intermedio 86	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,26 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6 H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,87 - 2,94 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H)
Producto intermedio 87	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,34 (s, 6 H), 3,50 - 3,57 (m, 8 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H), 4,15 (q, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 6,51 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,56 (dd, <i>J</i> = 7,8, 2,3 Hz, 1 H), 6,69 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1 H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)

[Tabla 2-12]

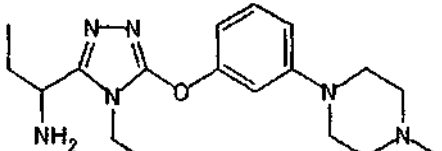
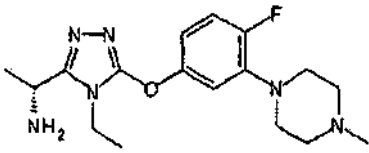
Producto intermedio 88	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,36 - 1,41 (m, 3 H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 2,28 (s, 6 H), 2,45 - 2,50 (m, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 3,39 - 3,48 (m, 2 H), 3,94 - 4,08 (m, 2 H), 4,14 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,50 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,58 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,67 (t, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 7,16 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1 H)
Producto intermedio 89	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,59 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 2,34 (s, 6 H), 2,73 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2 H), 3,98 - 4,09 (m, 4 H), 4,16 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1 H), 6,75 - 6,77 (m, 1 H), 6,91 - 6,93 (m, 1 H), 6,98 - 7,00 (m, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H)
Producto intermedio 90	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,25 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 12 H), 1,40 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 6,57 - 6,70 (m, 2 H), 6,88 - 6,93 (m, 1 H), 7,10 - 7,17 (m, 1 H)
Producto intermedio 91	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,06 (d, <i>J</i> = 6,42 Hz, 6 H), 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,58 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 1,68 - 1,89 (m, 4 H), 2,17 - 2,25 (m, 2 H), 2,44 - 2,53 (m, 1 H), 2,70 - 2,77 (m, 1 H), 2,94 - 3,03 (m, 2 H), 3,96 - 4,08 (m, 2 H), 4,15 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 2 H), 7,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H)
Producto intermedio 92	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3 H), 1,58 - 1,62 (m, 12 H), 4,01 - 4,13 (m, 2 H), 4,18 (c, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,46 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 1 H), 7,82 - 7,85 (m, 1 H), 7,87 - 7,91 (m, 1 H)
Producto intermedio 93	ABS 	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1,23 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3 H), 3,82 - 4,09 (m, 2 H), 4,60 (c, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1 H), 6,61 - 6,69 (m, 2 H), 6,70 - 6,77 (m, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 8,28 - 9,11 (m, 2 H), 9,43 - 10,55 (m, 1 H)
Producto intermedio 94	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,39 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,60 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3 H), 3,96 - 4,09 (m, 2 H), 4,17 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 6,79 - 6,84 (m, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 7,22 - 7,46 (m, 6 H)
Producto intermedio 95	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,34 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H), 3,80 - 4,23 (m, 3 H), 5,96 (s, 1 H), 6,88 - 7,05 (m, 2 H), 7,08 - 7,25 (m, 2 H)

[Tabla 2-13]

Producto intermedio 96	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 - 1,66 (m, 9 H), 4,06 - 4,20 (m, 5 H), 7,01 - 7,05 (m, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 11 H), 7,62 - 7,69 (m, 2 H)
Producto intermedio 97	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,02 - 1,16 (m, 4 H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,52 - 2,61 (m, 4 H), 2,92 - 3,01 (m, 1 H), 3,21 - 3,25 (m, 4 H), 4,24 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 6,68 - 6,75 (m, 2 H), 6,94 - 6,98 (m, 1 H), 7,19 - 7,25 (m, 1 H)
Producto intermedio 98	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,03 - 1,18 (m, 4 H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,98 - 3,04 (m, 1 H), 4,25 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H)
Producto intermedio 99	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,98 - 1,20 (m, 4 H), 1,59 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,93 - 3,05 (m, 1 H), 4,22 - 4,31 (m, 1 H), 6,33 - 6,44 (m, 1 H), 6,90 - 7,05 (m, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 9,08 - 9,32 (m, 1 H)
Producto intermedio 100		(CDCl ₃ , 200 MHz) δ 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,68 (s, 2 H), 1,91 - 2,14 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 3,90 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,03 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2 H)
Producto intermedio 101		(CDCl ₃ , 200 MHz) δ 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,71 (s, 2 H), 2,06 - 2,24 (m, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 3,69 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,01 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 2 H)

[Tabla 2-14]

5

Producto intermedio 102		(200 MHz CDCl ₃) δ ppm: 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,70 - 2,11 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,56 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,24 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,89 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,02 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,74 (dt, J = 2,4, 8,4 Hz, 2 H), 7,02 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1 H)
Producto intermedio 103	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,59 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,55 - 2,65 (m, 4 H), 3,11 - 3,19 (m, 4 H), 3,98 - 4,19 (m, 3 H), 6,87 - 6,92 (m, 1 H), 6,96 - 7,04 (m, 2 H)

Producto intermedio 104		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,42 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,62 (s, 6 H), 4,31 (c, J = 6,9 Hz, 2 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H)
Producto intermedio 105	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1 59 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 2,98 - 3,04 (m, 4 H), 3,14 3,19 (m, 4 H), 3 97 - 4,09 (m, 2 H) 4,13 - 4 18 (m 1 H), 6,70 - 6,80 (m, 2 H), 6,97 - 7,03 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H)
Producto intermedio 106	ABS 	(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1 35 (t, J = 7 3 Hz, 3 H) 1 72 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,12 (s, 3 H), 3 14 3,23 (m, 4 H) 3 57 - 3,64 (m, 2 H) 3 71 3 77 (m, 2 H) 3 87 - 4 10 (m, 2 H), 4 57 - 4,66 (m, 1 H) 6 70 6 81 (m, 2 H), 6 95 - 6,99 (m 1 H), 7 21 - 7 26 (m, 1 H)
Producto intermedio 107		(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 0,94 - 1,08 (m, 2 H) 1,22 1 31 (m, 2 H) 1,47 (t, J = 7 1 Hz, 3 H), 4 18 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 6 98 7,15 (m, 2 H) 7,29 - 7 42 (m, 2 H)
Producto intermedio 108		(600 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 4,47 - 4,54 (m, 1 H), 7,06 - 7 12 (m, 2 H), 7,35 - 7,40 (m, 2 H)
Producto intermedio 109	ABS 	(200 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 3,62 (dd, J = 4,8, 11,8 Hz, 1 H), 3,88 (dd, J = 4,8 11,8 Hz, 1 H), 4,05 (c, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,51 - 4,60 (m, 1 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 3 H), 7 53 (d, J = 8 8 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,8 2,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, 7 = 2,2 Hz, 1 H)

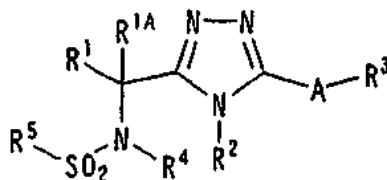
Aplicabilidad industrial

- Debido a que los compuestos de la presente invención son excelentes ligandos de Edg-1 (S1P₁), estos son útiles como agentes para el tratamiento o la prevención de enfermedades autoinmunitarias, tales como enfermedad de Crohn, colitis de hipersensibilidad, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, y enfermedades tales como artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo de trasplante de órganos, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis y degeneración macular relacionada con la edad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I)

[Fórmula 1]



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde
A representa:

- un átomo de oxígeno,
- un átomo de azufre,
- un grupo representado por la Fórmula -SO-,
- un grupo representado por la Fórmula -SO₂-,
- un grupo representado por la Fórmula -CH₂-, o
- un grupo representado por la Fórmula -NR⁶-, donde R⁶ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R¹ representa:

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo,
- un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
- un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
- un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o
- un grupo fenilo;

R^{1A} representa un átomo de hidrógeno;

R² representa:

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
- un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
- un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, o
- un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

R⁴ representa:

- un átomo de hidrógeno, o
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁵ representa:

- (i) un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,
- (ii) un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en:

- un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
- un grupo fenilo,
- un grupo naftilo,
- un grupo piridilo, y

un grupo fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

- (iii) un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
- (iv) un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
- (v) un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo,
- (vi) un grupo alquinilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,

(vii) un grupo alquínico que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y sustituido con un grupo fenilo, o
 (viii) un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido,
 un grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado opcionalmente sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico aromático parcialmente
 saturado opcionalmente sustituido;

R3 representa:

un grupo hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido o
 un grupo heterocíclico aromático parcialmente saturado opcionalmente sustituido;
 con la condición de que compuestos de la fórmula (I) con R^1 = átomo de hidrógeno,
 R^{1A} = átomo de hidrógeno R^2 = átomo de hidrógeno, $-A-R^3$ = $-NH$ -Fenilo,
 R^4 = átomo de hidrógeno y R^5 = p-metilfenilo estén excluidos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un átomo de oxígeno o un grupo representado por la Fórmula $-NR^6$.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un átomo de oxígeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un grupo representado por la Fórmula $-NH$.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es un grupo metilo o un grupo etilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^4 es un átomo de hidrógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^2 es un grupo etilo o un grupo ciclopropilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo hidrocarburo aromático se selecciona de entre un grupo fenilo, un grupo naftilo, o un grupo antrilo.

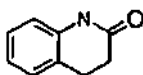
10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado se selecciona de entre un grupo tetrahidronaftilo o un grupo indanilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo heterocíclico aromático es un grupo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico que contiene 2 - 13 átomos de carbono y que tiene 1 - 6 heteroátomos.

12. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el grupo heterocíclico aromático se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo tienilo, un grupo furanilo, un grupo pirrolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzofuranilo, un grupo indolilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo aquinolinilo, un grupo isoquinolinilo, un grupo benzoxadiazolilo, un grupo benzotiadiazolilo y un grupo pirazolopirimidinilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado es un anillo heterocíclico obtenido por saturación parcial de un grupo heterocíclico aromático policíclico.

14. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo dihidroquinolinonilo:



un grupo dihidrobenzofuranilo, un grupo dihidrobenzodioxinilo, un grupo dihidrobenzodioxepinilo, un grupo benzodioxolilo, un grupo dihidrobenzoxazolilo y un grupo dihidrobenzoxazinilo.

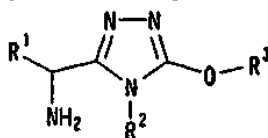
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 9 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde en un caso en el que el grupo hidrocarburo aromático, el grupo hidrocarburo aromático parcialmente saturado, el grupo heterocíclico aromático, o el anillo heterocíclico aromático parcialmente saturado está sustituido, el sustituyente o sustituyentes son 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo sulfamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxycarboniletilo, un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, un grupo alquilamino que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene 2 - 12 átomos de carbono, o un grupo morfolino), un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo cianoetoxi, un grupo alquenoilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene 2 - 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 - 8 átomos de carbono, un grupo alcanóilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono, un grupo trifluoroacetilo, un grupo alcoxycarbonilo que tiene 2 - 10 átomos de carbono, un grupo fenilo (el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcanóilo que tiene 2 - 7 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono), un grupo fenoxi opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo pirazolilo, un grupo 1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-ilo, un grupo metilpirimidinilo, un grupo 2-metilsulfanilpirimidin-4-ilo, un grupo oxazolilo, un grupo isooxazol-5-ilo, un grupo 5-trifluorometil-isooxazol-3-ilo, un grupo piridiloxi, un grupo piridinacarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, un grupo triazolilo, un grupo alquiltio que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo bencenosulfonilo, un grupo pirrolidinasulfonilo, un grupo morfolinilsulfonilo, un grupo 4- piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo morfolino opcionalmente sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo piperazino sustituido con un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono y sustituido con un grupo dimetilamino, o un grupo representado por la Fórmula - NR⁷R⁸, donde cada uno de R⁷ y R⁸ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono (el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi que tiene 1 - 6 átomos de carbono o un grupo dimetilamino), un grupo alcanóilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo carbamoilo sustituido con un grupo o grupos alquilo que tienen 1 - 4 átomos de carbono, un grupo morfolinocarbonilo, un grupo dimetilaminosulfonilo, o un grupo alquilsulfonilo que tiene 1 - 6 átomos de carbono, o R⁷ y R⁸ opcionalmente forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que R⁷ y R⁸ están unidos, un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 8 miembros, anillo que está opcionalmente sustituido con un grupo dimetilenodioxi, un grupo oxo, o un grupo hidroxilo, un grupo metoxietilureido, un grupo piridiletotoxicarbonilamino.

16. Una preparación farmacéutica, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. La preparación farmacéutica de la reivindicación 16, que es para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, tal como enfermedad de Crohn, colitis de hipersensibilidad, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, asma, dermatitis atópica, rechazo de transplante de órganos, cáncer, retinopatía, psoriasis, osteoartritis o degeneración macular relacionada con la edad.

18. Un compuesto representado por la fórmula

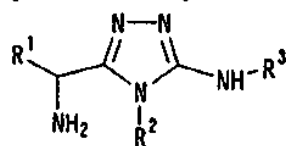
[Fórmula 2]



o una sal del mismo, donde R¹, R² y R³ se definen en la reivindicación 1.

19. Un compuesto representado por la fórmula

[Fórmula 3]



o una sal del mismo, donde R^1 , R^2 y R^3 se definen en la reivindicación 1.

- 5 20. El compuesto de la reivindicación 18 o 19, o una sal del mismo, donde R^2 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.
21. El compuesto de la reivindicación 18 o 19, o una sal del mismo, donde R^2 es un grupo etilo o un grupo ciclopropilo.
- 10 22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, o una sal del mismo, donde R^1 es un grupo metilo o un grupo etilo.