

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 605**

51 Int. Cl.:

C07D 279/06	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
A61K 31/54	(2006.01)		
A61K 31/541	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2008 E 08751985 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2147914**

54 Título: **Derivados de aminohidrotiazina sustituidos con grupos cíclicos**

30 Prioridad:

24.04.2007 JP 2007114288
08.11.2007 JP 2007290589

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.07.2014

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

TAMURA, YUUSUKE;
SUZUKI, SHINJI;
TADA, YUKIO;
YONEZAWA, SHUJI;
FUJIKOSHI, CHIAKI;
MATSUMOTO, SAE;
KOORIYAMA, YUUJI y
UENO, TATSUHIKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 476 605 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

Derivados de aminohidrotiazina sustituidos con grupos cíclicos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una actividad inhibidora frente a la producción de la proteína β amiloide y útil para el tratamiento de enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide.

10

Técnica antecedente

En el cerebro del paciente de Alzheimer hay muchas manchas insolubles (placas seniles) que se forman por la acumulación extraneuronal de un péptido denominado proteína β amiloide compuesta por aproximadamente 40 aminoácidos. La muerte neuronal causada por las placas seniles se considera que desarrolla la enfermedad de Alzheimer se ha estudiado extensamente un potenciador de la descomposición de la proteína β amiloide o vacuna de la proteína β amiloide como remedio para la enfermedad de Alzheimer.

15

La secretasa es una enzima productora de la proteína β amiloide mediante escisión intracelular de una proteína denominada precursora de la proteína β amiloide (APP). Una enzima que desempeña un papel en la producción de un N-terminal de la proteína β amiloide se denomina BACE1 (enzima de escisión de la APP en el sitio beta) y un inhibidor de la BACE1, que reducirá la producción de la proteína β amiloide, podrían ser un remedio para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20

La bibliografía de patentes 1 divulga un compuesto con una estructura química similar a la del compuesto de la presente invención que tiene una actividad inhibidora de la NO sintetasa y eficaz para tratar la demencia.

25

La bibliografía de patentes 2-5 y la bibliografía de no patentes 1-2 divulgan compuestos con una estructura química similar a la del compuesto de la presente invención y describen que cada compuesto es útil como agente hipertensor, analgésico de tipo morfina o tranquilizante, intermedio de un agente terapéutico, antagonista de NPYY5, analgésico y similares.

30

La bibliografía de patentes 6-14 divulga inhibidores de la BACE-1 que tienen una estructura química similar a la del compuesto de la presente invención. Asimismo, la bibliografía de patente 15 divulga un inhibidor de la BACE-1.

35

La bibliografía de patente 1: documento WO 96/014842

Bibliografía de Boletín de patente 2: documento US 3.235.551

Bibliografía de patente 3: documento US 3.227.713

Bibliografía de patente 4: documento JP H09-067355

40

Bibliografía de patente 5: documento WO 2005/111031

Bibliografía de Boletín de patente 6: documento WO 02/96897

Bibliografía de Boletín de patente 7: documento WO 04/043916

Bibliografía de Boletín de patente 8: documento WO 2005/058311

Bibliografía de Boletín de patente 9: documento WO 2005/097767

45

Bibliografía de Boletín de patente 10: documento WO 2006/041404

Bibliografía de Boletín de patente 11: documento WO 2006/041405

Bibliografía de Boletín de patente 12: documento US 2007/0004786A

Bibliografía de patente 13: documento US 2007/0004730A

Bibliografía de patente 14: documento US 2007/27199A

50

Bibliografía de patente 15: documento WO 2007/049532

Bibliografía de Boletín de no patente 1: Journal of Heterocyclic Chemistry, 14 717-723(1977)

Bibliografía de no patente 2: Journal of Organic Chemistry, 33(8), 3126-3132 (1968).

Divulgación de la invención

55

Problema que se ha de resolver

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una actividad inhibidora contra la BACE-1 y útil para el tratamiento de enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide.

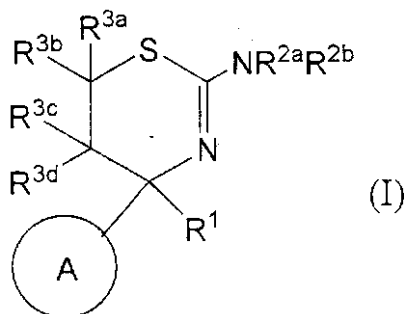
60

Medios para resolver el problema

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

65 En el presente documento se divulga adicionalmente:

1) un compuesto de la fórmula (I):



donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R¹ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido acilo opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior carbocíclico opcionalmente sustituido, alquilo inferior heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi inferior carbocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi inferior heterocíclico opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{3a} y R^{3b} o R^{3c} y R^{3d} pueden formar un anillo carbocíclico junto con un átomo de carbono unido o pueden formar oxo,

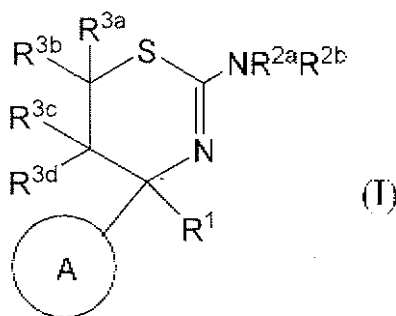
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos i) y ii);

i) un compuesto donde R^{2a} es hidrógeno, R^{2b} es hidrógeno, acetilo o fenilo, R¹ es metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;

ii) un compuesto donde R^{2a} es hidrógeno, R^{2b} es hidrógeno, acetilo o fenilo, R¹ es etilo y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo,

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

1') un compuesto de la fórmula (I):



donde el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R¹ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido acilo opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior carbocíclico opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o

R^{3a} y R^{3b} o R^{3c} y R^{3d} pueden formar un anillo carbocíclico junto con un átomo de carbono unido con la condición de que

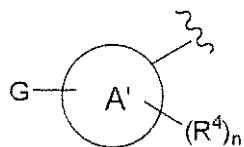
se excluyan los siguientes compuestos i) y ii):

i) un compuesto donde R^{2a} es hidrógeno, R^{2b} es hidrógeno, acetilo o fenilo, R¹ es metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;

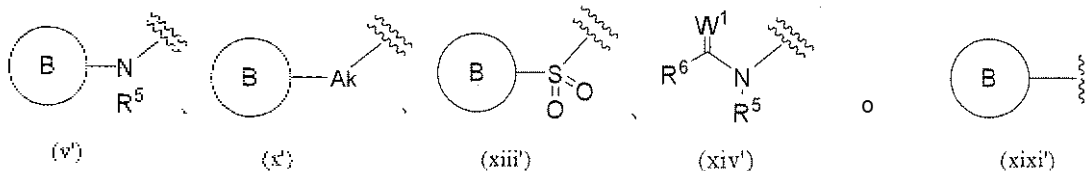
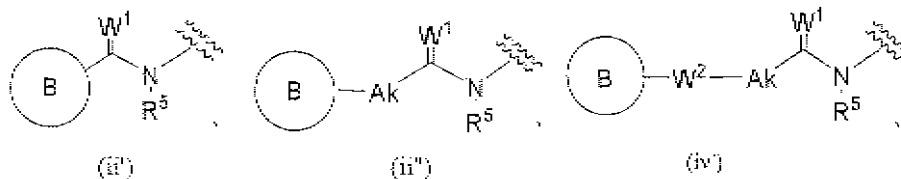
ii) un compuesto donde R^{2a} es hidrógeno, R^{2b} es hidrógeno, acetilo o fenilo, R^1 es etilo y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo,

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 2) El compuesto de 1) o 1'), descrito en lo que antecede donde el anillo A es

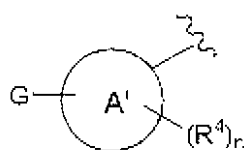


donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico, G es

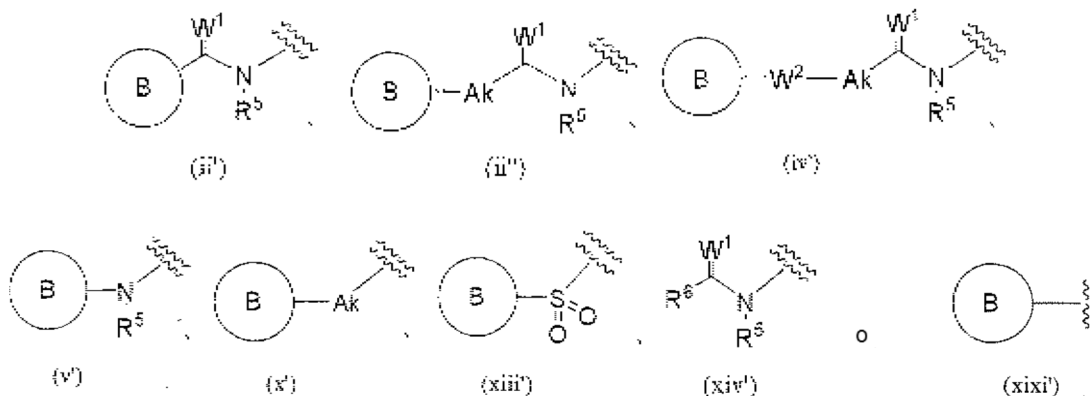


10 donde R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o acilo, R^6 es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido o alquilino inferior opcionalmente sustituido, W^1 es O o S, W^2 es O, S o NR^5 , Ak es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquenileno inferior opcionalmente sustituido o alquileno inferior opcionalmente sustituido, el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y cada R^5 puede ser independiente

20 R^4 es halógeno, hidroxilo, mercapto, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, acilamino o alquiltio inferior y cada R^4 puede ser independiente, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; 2) El compuesto de 1) o 1') descrito en lo que antecede donde el anillo A es



25 donde el anillo A' es un grupo carbocíclico o un grupo heterocíclico, G es



donde R^5 es hidrógeno, alquilo inferior o acilo,

R⁶ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquino inferior opcionalmente sustituido, W¹ es O o S, W² es O, S o NR⁵,

Ak es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquino inferior opcionalmente sustituido,

5 el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y cada R⁵ puede ser independiente

10 R⁴ es halógeno, hidroxilo, mercapto, halógeno alquilo inferior, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, acilamino o alquilio inferior y cada R⁴ puede ser independiente, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

3) el compuesto de 2) o 2') descrito en lo que antecede donde el anillo A' es fenilo o un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

3') El compuesto de 2) o 2') descrito en lo que antecede donde el anillo A es fenilo, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 3'') el compuesto de 2) o 2') descrito en lo que antecede donde el anillo A' es un grupo heteromonocíclico aromático que contiene nitrógeno, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

3'') El compuesto de 2) o 2') descrito en lo que antecede donde el anillo A' es piridilo, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 4) el compuesto de 1) 3), 1'), 2'), 3'), 3'') o 3''') descrito en lo que antecede donde R¹ es alquilo C1-C3, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

4') el compuesto de 1) - 3), 1'), 2'), 3'), 3'') o 3''') descrito en lo que antecede donde R¹ es alquino inferior, opcionalmente sustituido, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

5) el compuesto de 1) 4), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede y donde R^{2a} y R^{2b} son ambos hidrógeno, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

25 6) el compuesto de 1) 5), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede donde todos R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son hidrógeno, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

6') el compuesto de 1) - 5), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede donde R^{3a} y R^{3b} son los mismos sustituyentes seleccionados de halógeno y de alquilo inferior, opcionalmente sustituido, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 6'') el compuesto de 1) - 5), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede donde R^{3c} y R^{3d} son los mismos sustituyentes seleccionados de halógeno y de alquilo inferior opcionalmente sustituido, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

6'') el compuesto de 1) - 5), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede donde R^{3a} y R^{3b} o R^{3c} y R^{3d} forman un anillo carbocíclico junto con un átomo de carbono unido, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 7) el compuesto de 1) 5), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede donde R^{3c} o R^{3d} es alcoxi inferior de anillo carbocíclico opcionalmente sustituido o alcoxi inferior, heterocíclico opcionalmente sustituido, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

7') el compuesto de 1) - 5), 1'), 2'), 3'), 3'') o 4') descrito en lo que antecede donde R^{3c} y R^{3d} forman oxo junto con un átomo de carbono unido, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 8) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de 1) - 7), 1'), 2'), 3'), 3''), 4') 6'), 6''), 6'') o 7') descrito en lo que antecede, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo; y

9) una composición farmacéutica que tiene una actividad inhibidora de BACE-1 que comprende un compuesto de 1)-7), 1'), 2'), 3'), 3''), 4') 6'), 6''), 6'') o 7') descrito en lo que antecede, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo;

45 10) la composición farmacéutica que tiene una actividad inhibidora de BACE-1 de 9) descrito en lo que antecede, que es una composición que tiene actividad inhibidora de la proteína β amiloide;

11) la composición farmacéutica que tiene actividad inhibidora de BACE-1 de 9) descrito en lo que antecede, que es un medicamento para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide;

50 12) la composición farmacéutica que tiene actividad inhibidora de BACE-1 de 9) descrito en lo que antecede, que es un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer;

13) un método para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide, caracterizado por que se administra un compuesto de la fórmula(I) descrito en 1) en lo que antecede, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

55 14) uso de un compuesto de la fórmula(I) descrito en 1) en lo que antecede, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en 1) anterior, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide;

15) un método para tratar enfermedades inducidas por la BACE-1 caracterizado por administrar un compuesto de la fórmula (I) descrito en 1) anterior, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

60 16) uso de un compuesto de la fórmula(I) descrito en 1) en lo que antecede, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades inducidas por la BACE-1;

17) un método para tratar la enfermedad de Alzheimer caracterizado por administrar un compuesto de la fórmula (I) descrito en 1) anterior, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y

18) uso de un compuesto de la fórmula(I) descrito en 1) en lo que antecede, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar la enfermedad de Alzheimer.

65

Efecto de la invención

Un compuesto de la presente invención es útil para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide (enfermedad de Alzheimer etc.)

5

Mejor modo para realizar la invención

En la presente descripción, "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

10 Un resto de halógeno en "halógeno alquilo inferior" y "halógeno alcoxicarbonilo inferior" es lo mismo que "halógeno" en lo que antecede.

15 "Alquilo inferior" incluye alquilnaftalenos C1-C15, preferentemente C1-C10, más preferentemente C1-C6 y todavía más preferentemente C1-C3, de cadena lineal o ramificada, y, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo son ejemplos.

20 Un resto de alquilo en "alcoxi inferior", "alquilo inferior halógeno" "alquilo inferior hidroxilo", "alcoxi inferior hidroxilo", "alcoxicarbonilo inferior", "alcoxicarbonilo inferior halógeno", "alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior", "alquilamino inferior", "alcoxi inferior alquilo inferior", "alquilo inferior hidroximino", "alquilo inferior alcoximino inferior", "alquilamino inferior", "alcoxi inferior alcoxi inferior", "alcoxi inferior alqueno inferior", "alcoxicarbonilo inferior alqueno inferior", "alcoxi inferior alquino inferior", "alcoxicarbonilo inferior alquino inferior", "carbamoilalquilo inferior hidroxilo", "alcoximino inferior", "alquiltio inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfamoilo inferior", "alquilsulfino inferior", "alquilo carbociclilo inferior", "alquilo carbociclilo inferior", "alcoxi carbociclilo inferior", "alcoxicarbonilo carbociclilo inferior", "alquilamino carbociclilo inferior", "carbamoilalquilo carbociclilo inferior", "alquilocicloalquilo inferior", "alcoxi cicloalquilo inferior", "alquilamino cicloalquilo inferior", "alcoxicarbonilo cicloalquilo inferior", "alquilcarbamoilo cicloalquilo inferior", "arilalquilo inferior", "arilalcoxi inferior", "arilalquilamino inferior", "arilalcoxicarbonilo inferior", "arilalcoxicarbamoilo inferior", "alquilo heterociclo inferior", "alcoxi heterociclo inferior", "alquilamino heterociclilo inferior", "alcoxicarbonilo heterociclilo inferior" y "alquilcarbamoilo heterociclilo inferior" es lo mismo que "alquilo" en lo que antecede.

25 "Alquilo inferior opcionalmente sustituido" puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo sustituyente α .

35 El grupo α es un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior hidroxilo, alcoxi inferior alcoxi inferior, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior, imino, hidroximino, alcoximino inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, hidroxialquilcarbamoilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfonilo inferior, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico.

40 Se ilustran uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α se ilustran como un sustituyente de "alcoxi inferior opcionalmente sustituido", "alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido" o "alquiltio inferior opcionalmente sustituido"

45 "Alquideno inferior" incluye un grupo divalente derivado del "alquilo inferior" anterior, y metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno, butilideno, pentilideno y hexilideno etc.

50 "Alqueno inferior" incluye alqueno C2-C15, preferentemente C2-C10, más preferentemente C2-C6 y todavía más preferentemente C2-C4, de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición del mismo. Ejemplos de alqueno inferior incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo y similares.

55 "Alquino inferior" incluye alquino C2-C10, preferentemente C2-C8, más preferentemente C3-C6, de cadena lineal o ramificada que tiene uno o más triples enlaces en cualquier posición del mismo. Ejemplos de alquino inferior incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares. Alquino inferior puede tener adicionalmente un doble enlace en cualquier posición del mismo.

60 Se ilustran uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α como un sustituyente de "alqueno inferior opcionalmente sustituido" y "alquino inferior opcionalmente sustituido".

Un resto de alqueno inferior en "alqueno inferior hidroxilo", "alcoxi inferior alqueno inferior", "alcoxicarbonilo inferior alqueno inferior", "alqueno inferior carbociclilo", "alqueno inferior", "alquino inferior" y "alqueno inferior" es el mismo que el del "alqueno inferior".

65

Un resto de alquinilo inferior en "alquinilo inferior hidroxilo", "alcoxi inferior alquinilo inferior", "alcoxycarbonilo inferior alquinilo inferior", "alquinilo inferior carbociclilo", "alquiniloxi inferior", "alquenilamino inferior" y "alquinilamino inferior" es el mismo que el del "alquinilo inferior" anterior.

5 Se ilustran uno o más seleccionados de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico etc. como un sustituyente de "amino opcionalmente sustituido" y "carbamoilo opcionalmente sustituido".

10 "Acilo" incluye acilo C1-C10 alifático, carbonilo carbociclilo y carbonilo heterocíclico, y ejemplos de acilo incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo; isobutirilo, valerilo, pivaloilo, hexanoilo, acinoilo, propioloilo, metacrililo, crotonoilo, benzoilo, ciclohexanocarbonilo, piridincarbonilo, furancarbonilo, tiofencarbonilo, benzotiazolcarbonilo, pirazincarbonilo, piperidincarbonilo, tiomorfolino y similares.

15 Un resto de acilo en "acilamino" y "aciloxi" es el mismo que se ha descrito anteriormente.

Uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α se ilustra como un sustituyente en "acilo opcionalmente sustituido" y un resto del anillo en carbonilo carbociclilo y heterociclilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, el grupo sustituyente α y alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α .

20 "Un grupo carbocíclico" incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, y grupo carbocíclico no aromático condensado etc.

"Cicloalquilo" incluye un grupo carbocíclico de C3-C10, preferentemente de C3-C8 y más preferentemente de C4-C8 y ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo y similares.

25 Un resto de cicloalquilo en "alquilo cicloalquilo inferior", "cicloalquiloxi", "alcoxi cicloalquilo inferior", "cicloalquiltio", "cicloalquilamino", "alquilamino cicloalquilo inferior", "cicloalquilsulfamoilo", "cicloalquilsulfonilo", "cicloalquilcarbamoilo", "alquilcarbamoilo cicloalquilo inferior", "alcoxycarbonilo cicloalquilo inferior" y "cicloalquilcarbonilo" es lo mismo que "cicloalquilo" descrito en lo que antecede.

30 "Cicloalquenilo" incluye el cicloalquilo anterior que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición en el anillo, y ejemplos del cicloalquenilo incluyen ciclopropenoilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenoilo, cicloheptenoilo, ciclooctenoilo, y ciclohexadienoilo etc.

35 Ejemplos de "arilo" incluyen fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo etc. y especialmente se prefiere fenilo.

40 "Grupo carbocíclico no aromático condensado" incluye un grupo donde dos o más grupos cíclicos seleccionados de "cicloalquilo", "cicloalquenilo" y "arilo" descritos anteriormente condensados y ejemplos de "grupo carbocíclico no aromático condensado" incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo etc.

"Formar un anillo carbocíclico junto con un átomo de carbono unido" significa que dos sustituyentes juntos forman un "cicloalquilo" anterior.

45 Un resto del anillo carbocíclico en "carbociclioxi", "alquilo carbociclilo inferior", "alquenilo inferior carbociclilo", "alquinilo inferior carbociclilo", "alcoxi carbociclilo inferior", "alcoxycarbonilo carbociclilo inferior", "carbocicliitio", "amino carbociclilo", "alquilamino carbociclilo inferior", "carbocicilcarbonilo", "carbocicilsulfamoilo", "carbocicilsulfonilo", "carbocicilcarbamoilo". "carbamoilalquilo carbociclilo inferior", "carbociciloxicarbonilo" es lo mismo que el "grupo carbocíclico".

50 Un resto de arilo en "arilalquilo inferior", "ariloxi", "ariloxicarbonilo", "ariloxicarboniloxi", "arilalcoxycarbonilo inferior", "arilitio", "acilamino", "arilalcoxi inferior", "arilalquilamino inferior", "arilsulfonilo", "arilsulfoniloxi", "arilsulfinilo", "arilsulfamoilo", "arilcarbamoilo" y "arilalquilcarbamoilo inferior" es el mismo que el "arilo" anterior.

55 "Grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico que contiene uno o más heteroátomo(s) seleccionado cada uno de forma independiente de O, S y N, y ejemplos de "grupo heterocíclico" incluyen heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo etc.; un grupo heterocíclico no aromático tal como dioxanilo, tiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidinoilo, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidro diazepinilo y tetrahidropiridazinilo etc.;

65 un grupo heterocíclico bicíclico condensado, tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftaladinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo,

benzotriazolilo, benzofurilo, isabenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, tienotienilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazalilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftilidino, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzooxedinilo, dihidrobenzooxepinilo y dihidrotienodioxinilo etc.; y un grupo heterocíclico tricíclico condensado tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxadinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo y tetrahydrocarbazolilo etc.; y, preferentemente, incluye heteroarilo de 5 o 6 miembros y y grupo heterocíclico no aromático.

Un resto del grupo heterocíclico en "alquilo inferior heterocíclico", "heterocíclico", "heterocíclico", "heterocíclicarbonilo", "alcoxi heterocíclico inferior", "heterocícliclamino", "heterocíclicarbonilamino", "heterocíclicsulfamoilo", "heterocíclicsulfonilo", "heterocícliccarbamoilo", "heterocíclicoxicarbonilo", "alquilamino heterocíclico inferior", "alcoxicarbonilo heterocíclico inferior" y "alquilcarbamoilo heterocíclico inferior" es lo mismo que el "grupo heterocíclico" anterior.

"Un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" significa un grupo el "grupo" anterior que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y ejemplos de "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" incluyen heteroarilo de 5 o 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo etc.;

un grupo heterocíclico bicíclico condensado, tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizino, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirano, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridina, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftilidino, dihidrobenzofurilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzoxazina etc.; y

un grupo heterocíclico tricíclico condensado tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo e imidazoquinolilo etc.; y pirrolidinilo, pirolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihidrobenzimidazolilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrotiazolilo y tetrahidroisotiazolilo etc.

El "grupo heterocíclico" o "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" anterior puede estar unido a otro grupo en cualquier posición sobre el anillo.

"Grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno" significa un grupo monocíclico en el "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno" y ejemplos del "Grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno" incluye heteroarilo de 5 o 6 miembros tales como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y tiadiazolilo etc.;

El "grupo heterocíclico monocíclico aromático que contiene nitrógeno" anterior puede estar unido al otro grupo en cualquier átomo de carbono sobre el anillo.

Ejemplos de un sustituyente en el "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" del anillo A y B incluyen el grupo sustituyente α (preferentemente halógeno, hidroxilo, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxicarbonilo inferior, carbamoilo, amino, ciano, alquilamino inferior, alquilio inferior etc.); alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , hidroxiimino y alcoxiimino inferior, donde ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior etc.; aminoalquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , donde ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen acilo, alquilo inferior y/o alcoxi inferior etc.;

alquilo inferior hidroxiimino, alquilo inferior alcoxiimino inferior, alqueno inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , donde ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen alcoxicarbonilo, halógeno y/o alcoxicarbonilo inferior halógeno; alquino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , donde ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen alcoxicarbonilo, etc.,

alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , donde ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen halogenocarbamoilo, oxetano, alquilcarbamoilo inferior, hidroxialquilcarbamoilo inferior;

alcoxi inferior alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , donde los ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen halógeno, hidroxilo, amino, alquilo inferior etc.; alcoxi inferior alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

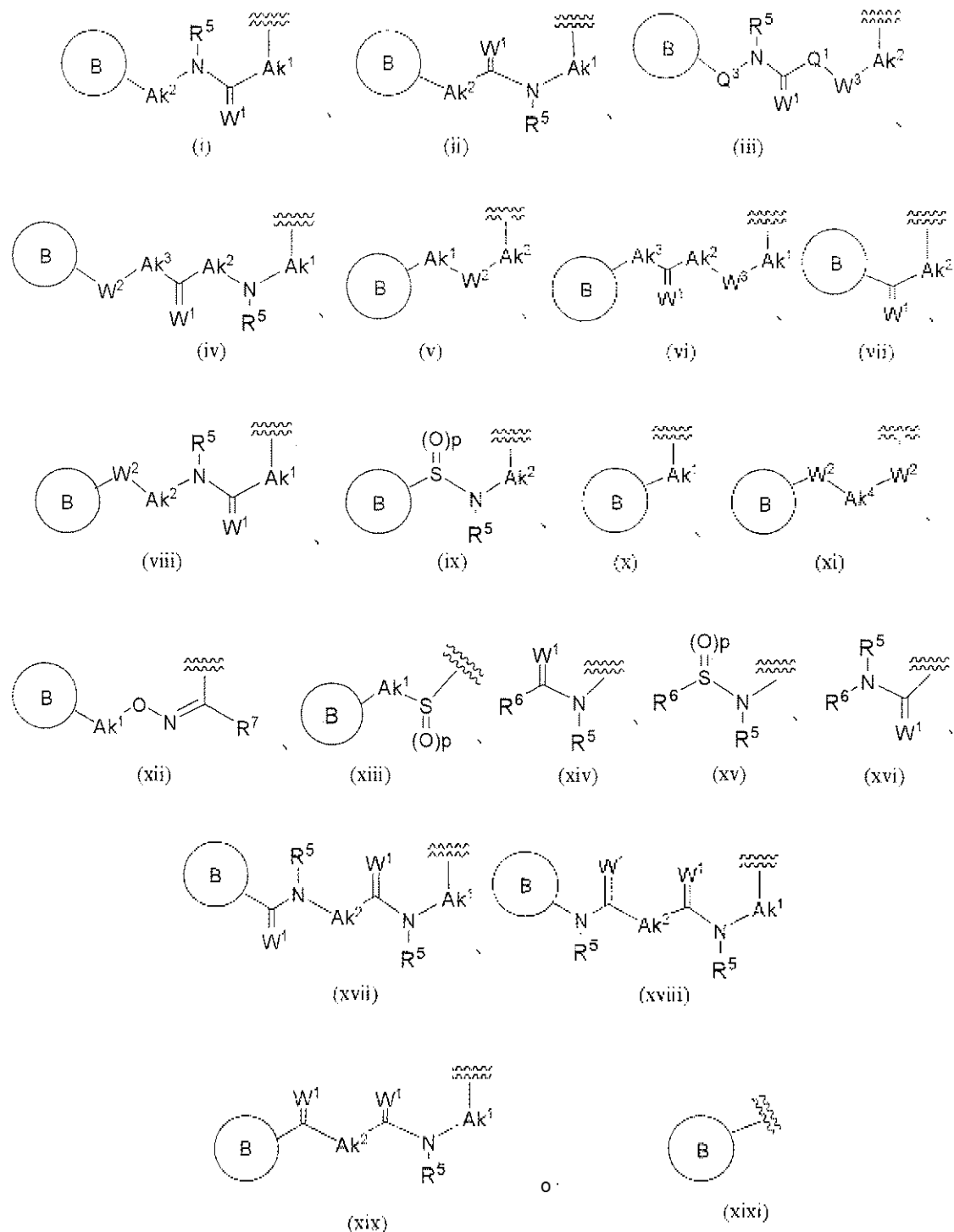
alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , donde ejemplos de sustituyentes preferibles incluyen halógeno, hidroxilo etc.;

alcoxi inferior alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo

heterocicliloxarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustuyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior; alquilendioxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno oxo, azida y similares.

5 Estos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de estos grupos.

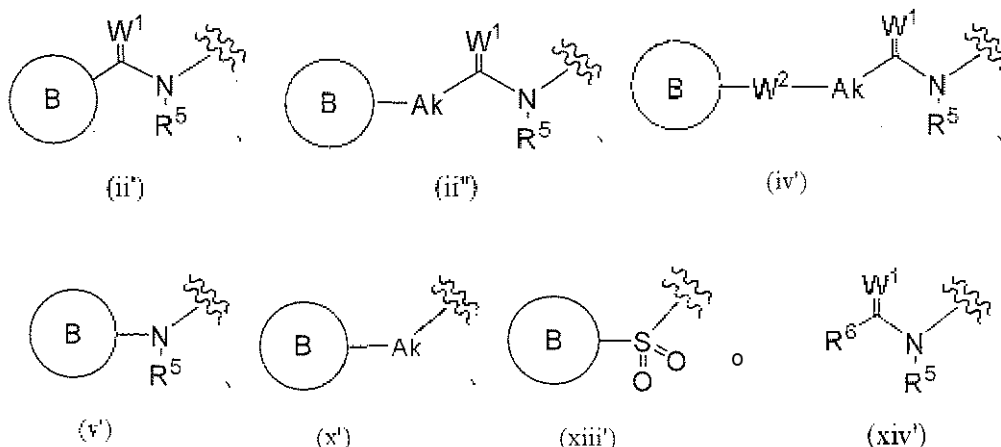
Asimismo, el anillo A puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de



10 donde Ak^1 , Ak^2 y Ak^3 son, cada uno de forma independiente, un enlace sencillo alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquino inferior opcionalmente sustituido; Ak^4 es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquino inferior opcionalmente sustituido; W^1 y W^3 son cada uno de forma independiente O o S, W^2 es O, S o NR^5 ,

R^5 y R^6 son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior, alquilo carbociclilo inferior, alqueno inferior, alqueno inferior hidroxilo inferior, alcoxi inferior alqueno inferior, alcoxycarbonilo inferior alqueno inferior, alqueno inferior carbociclilo, alqueno inferior, alqueno inferior hidroxilo inferior, alcoxi inferior alqueno inferior, alcoxycarbonilo inferior alqueno inferior, alqueno inferior carbociclilo inferior o acilo; R^7 es hidrógeno o alquilo inferior; el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y p es 1 o 2; W^1 , W^3 o W^5 pueden ser independientes cuando están pluralizados. Adicionalmente, el átomo de oxígeno de (xii) puede estar en cis o trans con respecto al sustituyente R^7 .

10 Ejemplos preferibles de (i) a (xix) anteriores incluyen



donde Ak es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alqueno inferior opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se ha descrito en lo que antecede.

15 En otros casos de un "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" se pueden ilustrar uno o más sustituyentes seleccionados de un grupo alquilo inferior y el grupo sustituyente α como un sustituyente de "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y "un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido".

"heteroarilo" incluye un grupo cíclico aromático entre los "grupos heterocíclicos" anteriores.

20 "Alqueno inferior" incluye una cadena de carbonos divalente de C1-C10, preferentemente C1-C6, más preferentemente C1-C3, lineal o ramificada, y, por ejemplo, se ilustran metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y metiltrimetileno.

25 Un resto de alqueno inferior en "alquendioxi inferior" es igual que el "alqueno inferior" descrito anteriormente.

"Alqueno inferior" incluye una cadena de carbono divalente de C2-C10, preferentemente C2-C6, más preferentemente C2-C4, lineal o ramificada que tiene un doble enlace en cualquier posición arbitraria del mismo, y se ilustran vinileno, propenileno, butenileno, butadienileno, metilpropenileno, pentenileno y hexenileno.

30 "Alqueno inferior" incluye una cadena de carbono divalente de C2-C10, preferentemente C2-C6, más preferentemente C2-C4, lineal o ramificada que tiene un triple enlace y también un doble enlace en cualquier posición arbitraria del mismo, y, por ejemplo, se ilustran etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno.

35 Ejemplos de un sustituyente en "alqueno inferior opcionalmente sustituido", "alqueno inferior opcionalmente sustituido" y "alqueno inferior opcionalmente sustituido" incluyen el grupo sustituyente α , y, preferentemente, se ilustran halógeno e hidroxilo etc., are exemplified.

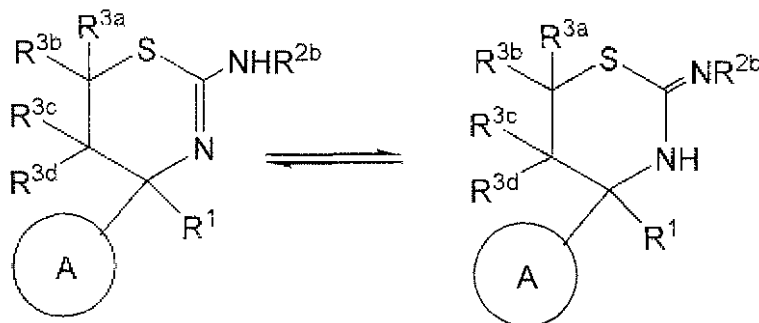
40 Ejemplos de un sustituyente en "alquilo inferior carbociclilo opcionalmente sustituido", "alquilo inferior heterociclilo opcionalmente sustituido", "alcoxi inferior heterociclilo opcionalmente sustituido", y "alcoxi inferior heterociclilo opcionalmente sustituido", incluyen uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior y el grupo sustituyente α .

45 En esta memoria descriptiva, "solvato" incluye un solvato con un disolvente orgánico y un hidrato etc. y el hidrato puede estar coordinado con un número opcional de moléculas de agua.

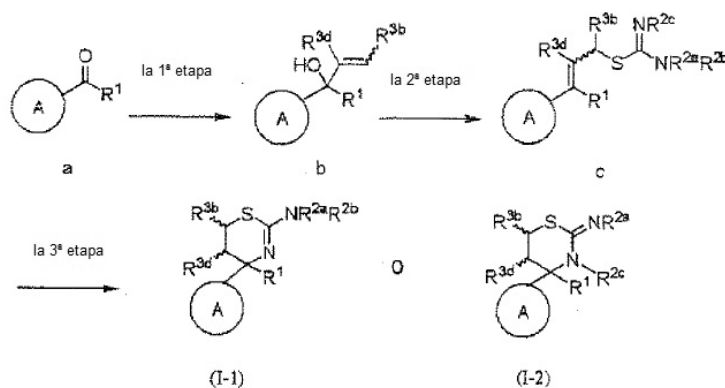
El compuesto (I) incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Ejemplos de la sal farmacéutica aceptable incluyen una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio y potasio etc., un metal alcalino térreo tal como magnesio, calcio etc., amonio, una base orgánica y un aminoácido; una sal con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido

sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico etc., y un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, etc. Especialmente se prefiere ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico. Estas sales se pueden preparar mediante un método llevado a cabo habitualmente.

El compuesto (I) no se interpreta que está limitado a un isómero específico sino que incluye todos los posibles isómeros tales como el isómero ceto-enol, un isómero de imina-enamina, un diaestereoisómero, un isómero óptico y un isómero rotacional etc. Por ejemplo, un compuesto (I) donde R^{2a} es hidrógeno e incluye un tautómero del siguiente modo;



El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar por ejemplo, de acuerdo con la bibliografía de no patente 1 o un método descrito más adelante; Preparación de un anillo de aminohidrotiazina (I-1) o (I-2):



(en el esquema anterior, al menos uno de R^{2b} y R^{2c} son hidrógenos, R^{3b} y R^{3d} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido acilo opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquiltio inferior opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son como se ha descrito en lo que antecede),

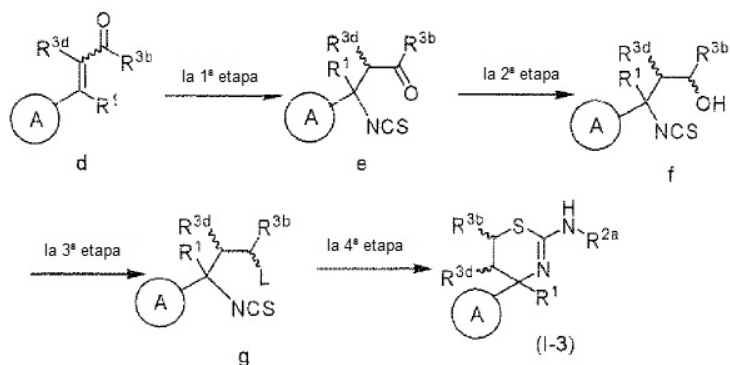
La 1ª etapa: un reactivo de Grignard que tiene un correspondiente sustituyente del compuesto objetivo tal como cloruro de vinilmagnesio, bromuro de vinil magnesio y bromuro de propenil magnesio se añade a un compuesto a, que está disponibles en el mercado o que se puede preparar mediante un método conocido, en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano

etc. o un disolvente mixto de éter-tetrahidrofurano etc., a de -100°C a 50°C , preferentemente a de -80°C a 0°C y la mezcla se agita durante de 0,2 a 24 horas, preferentemente de 0,2 a 5 horas, dando un compuesto b.

La 2ª etapa: A un compuesto b en un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico etc. o una mezcla de los mismos en presencia de un disolvente tal como tolueno etc. con o sin un disolvente se añade una tiourea sustituida que tiene un correspondiente sustituyente del compuesto objetivo tal como tiourea, N-metiltiourea, N,N'-dimetiltiourea, etc., y la mezcla se agita a -20°C a $^{\circ}\text{C}$, preferentemente de 0°C a 80°C durante de 0,5 horas a 120 horas, preferentemente de 1 hora a 72 horas, dando un compuesto c. La 3ª etapa:

A un compuesto c en un disolvente tal como tolueno etc. o sin un disolvente, se añade un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico etc. o una mezcla de los mismos y se hace reaccionar a de -20°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 50°C durante de 0,5 horas a 120 horas, preferentemente de 1 hora a 72 horas, dando un compuesto (I-2), donde R^{2b} es hidrógeno o un compuesto (I-1) donde R^{2c} es hidrógeno.

Preparación de un anillo de aminodihidrotiazina (1-3):



(en el esquema anterior, L es un grupo saliente tal como halógeno o alquilsulfonilo inferior etc., y los otro símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.)

5
10
15

La 1ª etapa: el tiocianato, tal como tiocianato sódico o tiocianato amónico etc. se hace reaccionar con un compuesto d, que está disponible en el mercado o que se puede preparar mediante un método conocido, en un disolvente tal como tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano etc. en presencia de agua y un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico etc. a de 0°C a 150°C, preferentemente a de 20°C a 100°C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas, dando un compuesto c. La 2ª etapa: Se añade un agente reductor tal como borohidruro sódico etc. y se hace reaccionar con un compuesto en un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol, agua etc. o una mezcla de etanol-agua etc. en presencia de un agente tampón tal como dihidrógeno fosfato sódico a de -80°C a 50°C, preferentemente a de -20°C a 20°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, dando un compuesto f.

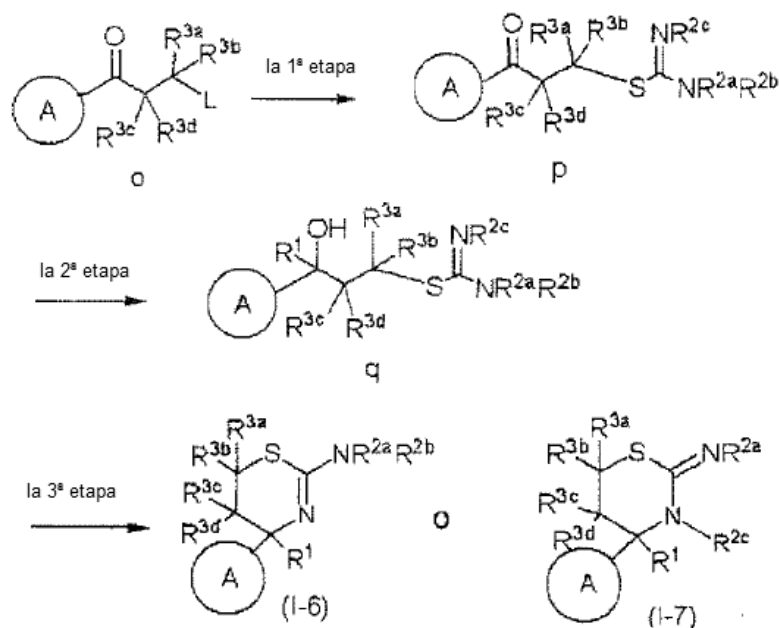
20

La 3ª etapa: Un compuesto f se hace reaccionar con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo, tetracloruro de carbono-trifenilfosfina etc. en un disolvente tal como tolueno, diclorometano etc. o sin un disolvente a de -80°C a 50°C, preferentemente a de -20°C a 20°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas; o se hace reaccionar con un agente de sulfonación tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo etc. en un disolvente tal como tolueno, diclorometano etc. en presencia de una base tal como trietilamina etc. a de -80°C a 50°C, preferentemente a de -20°C a 20°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 12 horas, dando un compuesto g.

25

La 4ª etapa: Un compuesto g se hace reaccionar con amoniaco o una amina primaria tal como metilamina etc. en un disolvente tal como metanol, etanol, agua etc. o una mezcla de metanol-agua etc. a de -20°C a 80°C, preferentemente a de 0°C a 40°C durante de 0,5 horas a 48 horas, preferentemente de 1 a 24 horas, dando el compuesto (1-3).

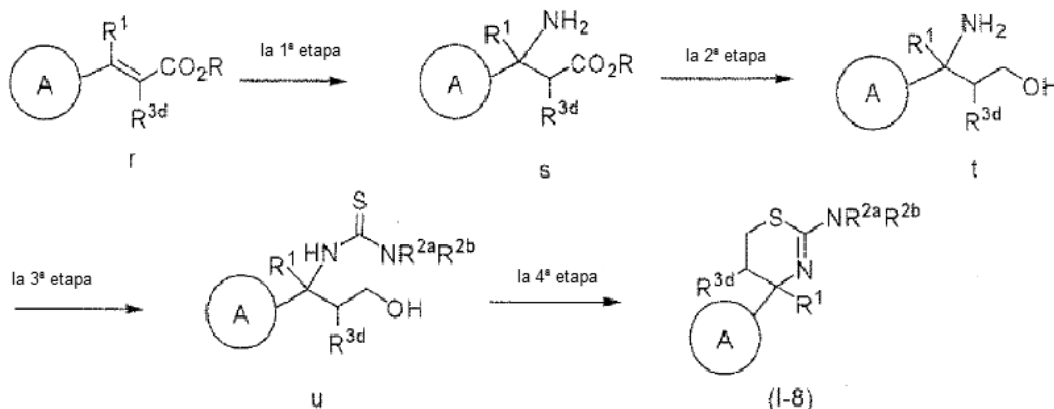
Preparación de un anillo de aminodihidrotiazina (1-6) o un anillo aminotetrahidrotiazina (1-7)



(en el esquema anterior, al menos uno de R^{2b} y R^{2c} es hidrógeno y los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.)

5
 La 1ª etapa: la tiourea o una tiourea sustituida correspondiente al compuesto objetivo tal como N-metiltiourea, N,N-dimetiltiourea, N,N'-dimetiltiourea etc. se hace reaccionar con un compuesto o, que está disponible en el mercado o que se puede preparar mediante un método conocido, en un disolvente tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano, tolueno etc. a de -20°C a 200°C , preferentemente a de 0°C a 150°C durante de 0,5 horas a 200 horas, preferentemente de 1 a 120 horas, dando un compuesto p. La 2ª etapa: un reactivo de Grignard correspondiente al compuesto objetivo tal como cloruro de metilmagnesio, bromuro de etil magnesio y bromuro de bencil magnesio se añade a un compuesto p en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano etc. o sin un disolvente mixto del mismo a de -100°C a 50°C , preferentemente a de -80°C a 30°C y la mezcla se agita durante de 0,2 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto q.
 La 3ª etapa: A un compuesto q en un disolvente tal como tolueno etc. o sin un disolvente, se añade un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico etc. o una mezcla de los mismos y se hace reaccionar a de -20°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 50°C durante de 0,5 horas a 200 horas, preferentemente de 1 hora a 150 horas, dando un compuesto (1-6) ($R^{2c} = \text{H}$) o un compuesto (1-7) ($R^{2b} = \text{H}$).

Preparación de un anillo de aminodihidrotiazina (1-8):



(En el esquema, cada símbolo es el mismo que se ha descrito anteriormente)

La 1ª etapa: se añade cloruro amónico a un compuesto r que se puede preparar mediante un método conocido en un disolvente

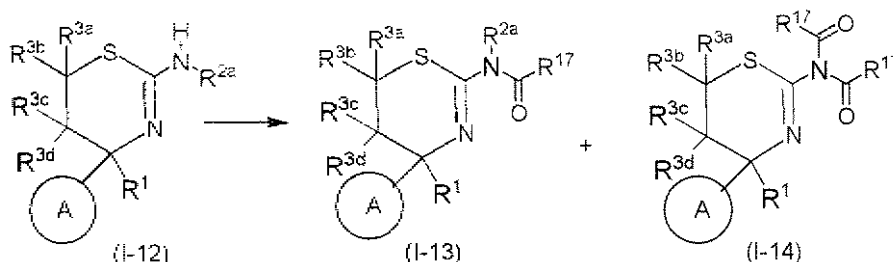
tal como ácido acético etc. a de 0°C a 200°C, preferentemente de 10°C a 100°C durante de 0,1 horas a 100 horas, preferentemente de 0,5 horas a 24 horas, dando un compuesto.

La 2ª etapa: Un agente reductor tal como hidruro de litio aluminio, hidruro de diisobutilaluminio etc. se hace reaccionar con un compuesto s en un disolvente tal como tetrahidrofurano, éter dietílico etc. a de -80°C a 150°C, preferentemente de 0°C a 100°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 1,2 horas, dando un compuesto t.

La 3ª etapa: el isotiocianato correspondiente al compuesto objetivo tal como 4-metoxibencil isotiocianato, t-butilisotiocianato etc. o haluro de carbamoilo correspondiente al compuesto objetivo tal como cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, N,N-dietiltiocarbamoilo etc. se hace reaccionar con un compuesto t en un disolvente tal como tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano etc. en presencia de una base, tal como diisopropiltilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico etc. o sin una base a de 0°C aproximado de 0°C a 150°C, preferentemente de 20°C a 100°C durante de 0,5 horas a 120 horas, preferentemente de 1 hora a 72 horas, dando un compuesto u.

La 4ª etapa: Un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, oxiclorigo de fosforilo, tetracloruro de carbono-trifenilfosfina etc. se hace reaccionar con un compuesto u en un disolvente tal como acetonitrilo, tolueno, diclorometano etc. a de -80°C a 50°C, preferentemente de -20°C a 20°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas; o un agente de sulfonilación tal como cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo se hace reaccionar con un compuesto u en un disolvente tal como tolueno, diclorometano etc. en presencia de una base tal como trietilamina etc. a de -80°C a 50°C, preferentemente de -20°C a 20°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas. El compuesto halogenado resultante o éster sulfonato derivado se hace reaccionar con una base tal como diisopropiltilamina, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico etc. a de 0°C a 150°C, preferentemente de 20°C a 100°C durante de 0,5 horas a 120 horas, preferentemente de 1 hora a 72 horas, dando un compuesto (I-8).

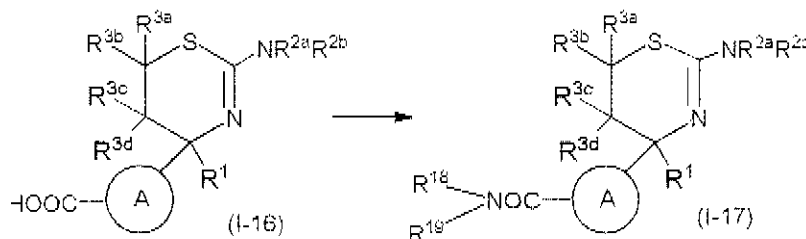
Preparación de un derivado acilamino (I-13) y/o (I-14)



(En el esquema, R¹⁷ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente)

Un agente acilante correspondiente al compuesto objetivo tal como cloruro de benzoilo, cloruro de 2-furoilo, anhídrido acético etc. se hace reaccionar con un compuesto (I-12) donde R^{2b} es hidrógeno en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano etc. o sin un disolvente y en presencia de una base tal como piridina o trietilamina etc. o sin un disolvente a de -80°C a 100°C, preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas; o un compuesto (I-12) se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como ácido amino o ácido glicólico etc. en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano etc. en presencia de un agente de condensación tal como dicitlohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol etc. a de -80°C a 100°C, preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, dando un compuesto (I-13) y/o (I-14) donde R^{2a} es hidrógeno).

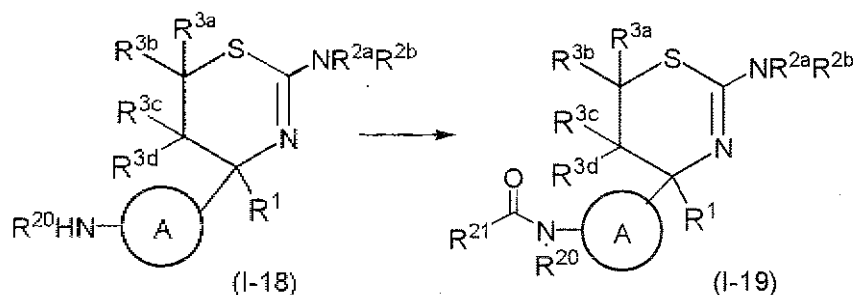
Preparación de un derivado de carbamoilo (I-17)



(En el esquema anterior, CONR¹⁸R¹⁹ es carbamoilo opcionalmente sustituido y los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente)

Un compuesto (I-16) que tiene un grupo carboxilo como un sustituyente sobre el anillo A se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo (p. ej., anilina, 2-aminopiridina, dimetilamina etc.) en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano etc. en presencia de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol etc. a de -80°C a 100°C , preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, dando un compuesto (I-17).

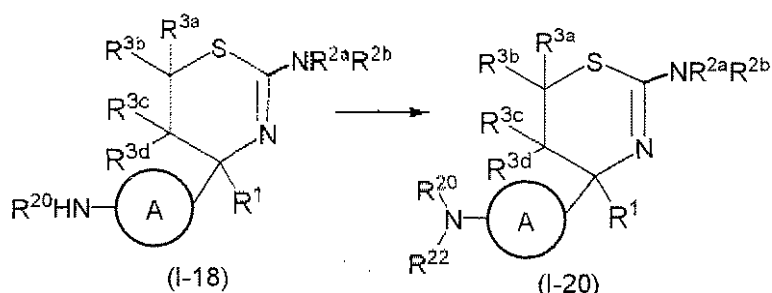
Preparación de un derivado de acilamino (I-19)



(En el esquema, NHR^{20} es amino opcionalmente sustituido, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{21}$ es acilamino opcionalmente sustituido, ureido opcionalmente sustituido o carboxiamino que tiene un sustituyente sobre el átomo de oxígeno y los otros símbolos son como se ha descrito en lo que antecede.)

Un compuesto (I-18) que tiene un grupo amino opcionalmente sustituidos sobre el anillo A se hace reaccionar con un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente a los compuestos objetivo tales como cloruros ácidos, anhídridos ácidos, ésteres de clorocarbonato, isocianatos etc. en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano etc. o sin un disolvente en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina etc. o sin una base a de -80°C a 100°C , preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas; o un compuesto (I-18) se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como ácido benzoico, ácido 2-piridincarboxílico en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano etc. en presencia de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol etc. a de -80°C a 100°C , preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, dando un compuesto (I-19).

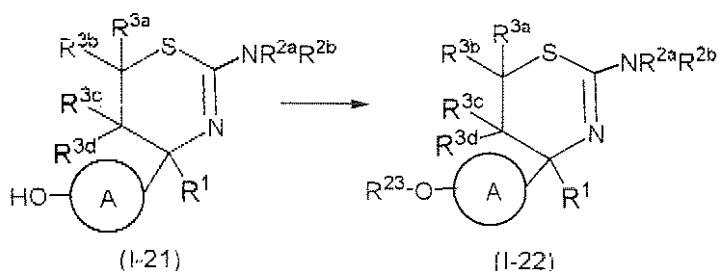
Preparación de un derivado de alquilamino (I-20)



(En el esquema, NHR^{20} es amino opcionalmente sustituido y R^{22} es alquilo inferior.)

Un compuesto (I-18) que tiene un grupo amino sobre el anillo A se hace reaccionar con un aldehído que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como benzaldehído, piridina-2-carboaldehído etc. y un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico etc. en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano etc. en presencia de un ácido tal como ácido acético etc. o sin un ácido a de -80°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 40°C durante de 0,5 horas a 150 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas, dando un compuesto (I-20).

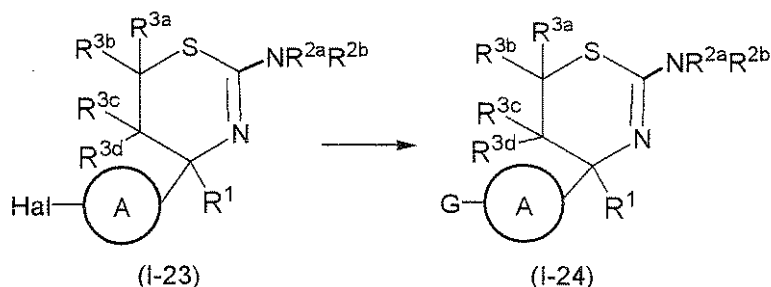
Preparación de un derivado de alcoxi sustituido (I-22).



5 (En el esquema anterior, R²³ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente)

10 Un compuesto (I-21) que tiene un grupo hidroxilo sobre el anillo A se hace reaccionar con un agente alquilante que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como cloruro de bencilo, yoduro de metilo etc. en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano etc. en presencia de una base, tal como carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico etc. a de -80°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 40°C durante de 0,5 horas a 150 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas; o un compuesto (I-18) se hace reaccionar con un alcohol tal como 2-aminoetanol etc. en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano etc. en presencia de un reactivo de Mitsunobu tal como trifenilfosfina-éster dietílico de ácido azodicarboxílico a de -80°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 40°C durante de 0,5 horas a 72 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas, dando un compuesto (I-22).

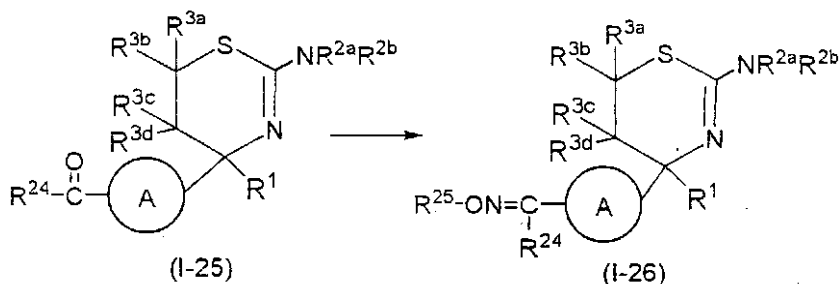
Introducción de un sustituyente mediante acoplamiento de paladio



20 (En el esquema anterior, Hal es halógeno, G es alqueno inferior opcionalmente sustituido alquino opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido etc. y otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente)

25 Un compuesto (I-23) que tiene un grupo carboxilo como un sustituyente sobre el anillo A se hace reaccionar con un compuesto que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo (p. ej., estireno, alcohol propargílico, ácido arilborónico, monóxido de carbono etc). en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, metanol etc. en presencia de una base, tal como trietilamina, carbonato sódico, etc., un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, cloruro de paladio etc. y un ligando tal como trifenilfosfina etc. y con irradiación de microondas o sin la irradiación, a de -80°C a 150°C, preferentemente de 0°C a 100°C durante de 0,5 horas a 72 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas, dando un compuesto (I-24).

Preparación de un derivado de oxima (I-26)

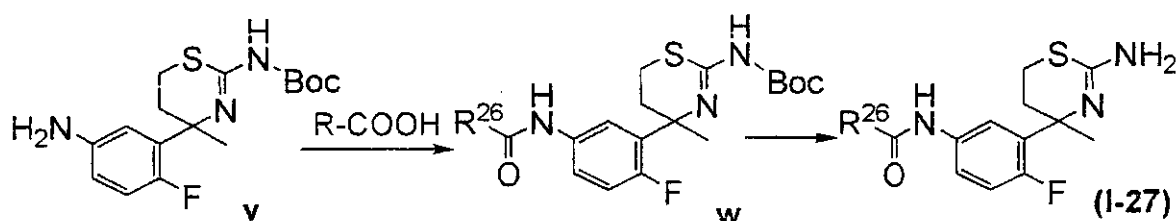


35

(En el esquema anterior, R^{24} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido etc., R^{25} es hidrógeno, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, etc. y los otros símbolos son como se ha descrito en lo que antecede),

5 Un compuesto (I-25) que tiene un grupo acilo como sustituyente del anillo A se hace reaccionar con una hidroxilamina que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como hidroxilamina, metoxilamina, O-bencilhidroxilamina etc. o una sal del mismo en un disolvente tal como metanol, etanol etc. en presencia de un aditivo tal como acetato potásico etc. o sin un aditivo a -80°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 40°C durante de 0,5
10 horas a 150 horas, preferentemente de 1 hora a 72 horas, dando un compuesto (I-26).

Reacción de acoplamiento



15 (En el esquema anterior, R^{26} es un sustituyente correspondiente a cada compuesto objetivo)

La 1ª etapa:

20 Un compuesto v (no incluido en la presente invención) se hace reaccionar con un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como haluro de acilo, anhídrido ácido, éster de clorocarbonato, isocianato etc. (p. ej., cloruro de benzoilo, cloruro de 2-furoilo, anhídrido acético, cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di-terc-butilo, fenilisocianato etc.) en un disolvente tal como tetrahidrofurano, diclorometano, diclorometano etc. o sin un disolvente en presencia de una base, tal como piridina, trietilamina etc. o sin una base a de -80°C a 100°C , preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas; o un
25 compuesto A se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como ácido benzoico, ácido 2-piridincarboxílico en un disolvente tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano, diclorometano etc. en presencia de un agente de condensación tal como dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio etc. a de -80°C a 100°C , preferentemente de -20°C a 40°C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, dando un compuesto w (no incluido en la presente invención).

35 Cuando el sustituyente R tiene un grupo funcional que altera dicha reacción, se puede llevar a cabo mediante protección del grupo funcional con un grupo protector adecuado y, después, desprotegiéndolo en una etapa posterior adecuada.

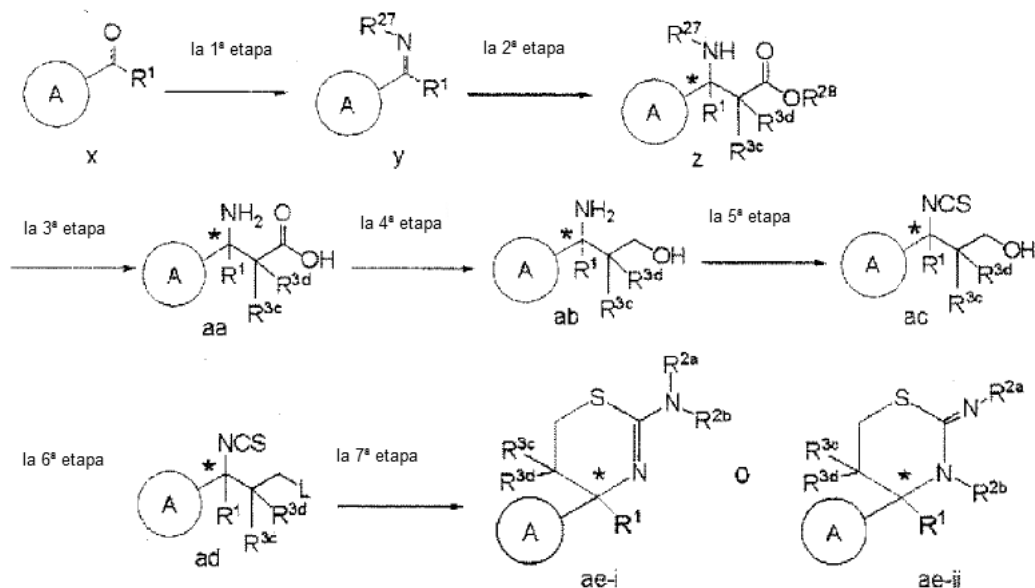
La 2ª etapa:

40 Un compuesto w se hace reaccionar en un disolvente tal como metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, acetato de etilo etc. que contiene ácido trifluoroacético etc. o en ácido trifluoroacético neto a de -30°C a 100°C , preferentemente de 0°C a 90°C durante de 0,5 horas a 12 horas, dando un compuesto (I-27) (no incluido en la presente invención). Alternativamente, el compuesto objetivo se puede sintetizar de acuerdo con el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

45 Preparación de un isómero ópticamente activo

1) Preparación de un isómero ópticamente activo ae

50 Por ejemplo, un isómero ópticamente activo ae, una realización de los compuestos de la presente invención se puede preparar de acuerdo con el esquema siguiente:



(En el esquema anterior, R^1 es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquino inferior opcionalmente sustituido; R^{27} es un sulfóxido quiral que tiene alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo auxiliar quiral, tal como α -metilbencilo etc.; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} y R^{3d} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; R^{28} es alquilo inferior opcionalmente sustituido o alqueno inferior opcionalmente sustituido; R^{2a} y R^{2b} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido; y los otros símbolos son como se ha descrito en lo que antecede),

Los compuestos y y z anteriores se pueden preparar mediante un método descrito en

- (1) T. Fujisawa et al., *Tetrahedron Lett.*, 37 3881-3884 (1996),
- (2) D. H. Hua et al, *Sulfur Reports*, vol. 21, pp. 211-239 (1999)
- (3) Y. Koriyama et al, *Tetrahedron*, 58 9621-9628 (2002), o
- (4) T. Vilavan et al, *Cuuent Organic Chemistry*, 9 1315-1392 (2005).

Alternativamente, estos compuestos se pueden preparar mediante resolución óptica de cada intermedio o el producto final, o de acuerdo con los métodos descritos a continuación. Ejemplos del método de resolución óptica incluyen una separación de isómeros ópticos usando una columna ópticamente activa, resolución cinética mediante reacción enzimática etc., cristalización de diaestereómeros mediante formulación de sal usando un ácido quiral o una base quiral y una cristalización preferencial etc.

La 1ª etapa: El compuesto y se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto x, que está disponible en el mercado o que se puede preparar mediante un método conocido, con un reactivo quiral que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como α -metilbencilamina, para-tolueno, terc-butilsulfina amida etc. a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 100 °C en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, tolueno, benceno o un disolvente mixto tal como éter-tetrahidrofurano etc. durante de 0,5 a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas; en presencia de tamices moleculares o sulfato de magnesio etc., en condiciones de evaporación con un aparato de Dean-Stark, o de acuerdo con el método descrito en las bibliografías anteriores.

La 2ª etapa: Un compuesto z puede obtenerse de forma diaestereo selectiva obtenido haciendo reaccionar un enolato de litio, aluminio, cinc, titanio etc. preparado a partir de un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo, tal como éster de acetato etc., que está disponible en el mercado o que se puede preparar mediante un método conocido, o acetato de cetenesililo preparado a partir de un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo, tal como acetato de etilo etc. con un compuesto en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano etc. o un disolvente mixto tal como éter-tetrahidrofurano etc. en presencia de un ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, complejo de éter-trifluoroborano etc. o sin un ácido de Lewis a de -100°C a 50°C, preferentemente de -80°C a -30°C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas; Alternativamente, el compuesto z puede prepararse de forma diaestereo-selectiva preparado mediante el método descrito en la bibliografía (1) o (3).

La 3ª etapa: Un compuesto z se hace reaccionar con un compuesto c en un disolvente tal como metanol, etanol, éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, acetato de etilo etc. que contiene cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético etc. o en ácido trifluoroacético neto a de -30°C a 100°C, preferentemente de -14°C a 90°C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto aa.

La 4ª etapa: Un agente reductor tal como el complejo borano-tetrahidrofurano, complejo borano-dimetilsulfóxido, complejo borano-trietilamina, complejo borano-piridina etc. o una solución en éter o tetrahidrofurano del mismo se hace reaccionar con un compuesto aa en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, tolueno etc. o un disolvente mixto tal como éter-tetrahidrofurano etc. a de -30°C a 30°C, preferentemente de -10°C a 20°C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto ab.

La 5ª etapa: A un compuesto ab en un disolvente tal como diclorometano se añade carbonato cálcico o carbonato potásico, tolueno etc. o un disolvente mixto tal como diclorometano-agua etc. y se añade tiosfogeno a de -30°C a 50°C, preferentemente a de -10°C a 25°C y la mezcla se hace reaccionar durante de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto ac.

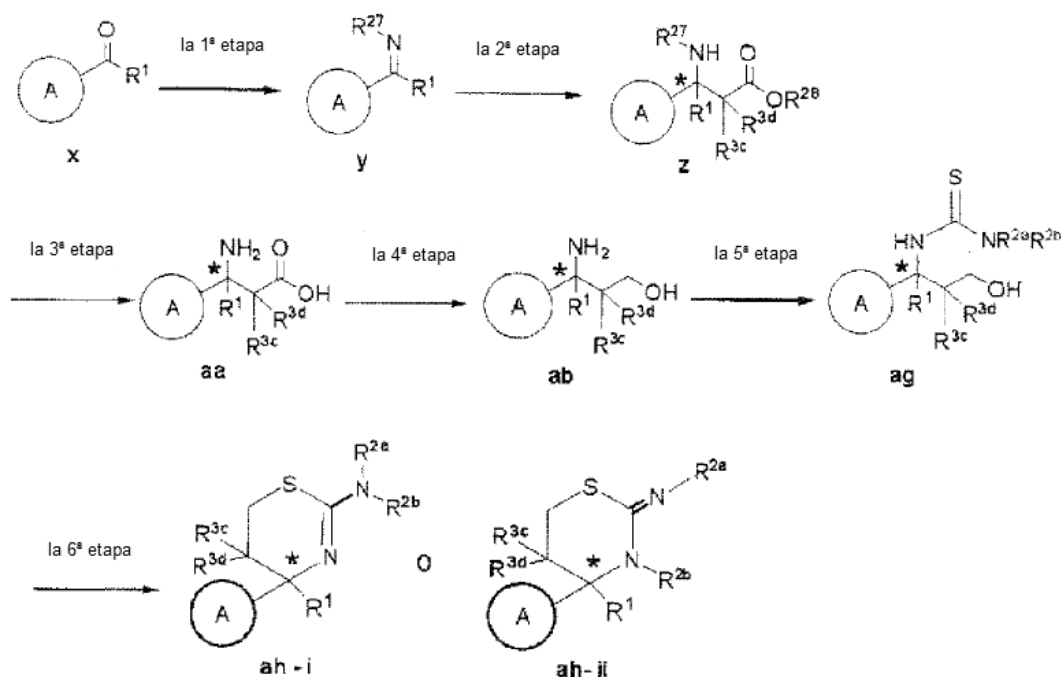
La 6ª etapa: A un compuesto ac en un disolvente tal como diclorometano se añade cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo etc. y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, tolueno etc. a de -30°C a 50°C, preferentemente a de -10°C a 20°C y la mezcla se hace reaccionar a de 0°C a 100 °C, preferentemente de 20 °C a 90 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto ad. Alternativamente, se obtiene mediante un método descrito en Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill).

La 7ª etapa: Se añade de 15% a 30% de agua amónica o un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo, tal como terc-butilamina etc., a un compuesto ad en un disolvente tal como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno etc. a de -30°C a 50°C, preferentemente a de -10°C a 30°C y la mezcla se hace reaccionar a de -10°C a 30°C, preferentemente de 0°C a 30°C durante de 0,5 horas a 72 horas, dando un compuesto ae o un compuesto ae-ii.

Cuando R^{2a} y/o R^{2b} es hidrógeno en el compuesto ae-i o ae-ii resultante, se puede introducir adicionalmente un sustituyente del compuesto objetivo R^{2a} y/o R^{2b}, mediante un método convencional en caso necesario.

1') Método para preparar un isómero ópticamente activo Método B

Un compuesto ópticamente activo de la presente invención también se puede preparar mediante un procedimiento que figura a continuación:



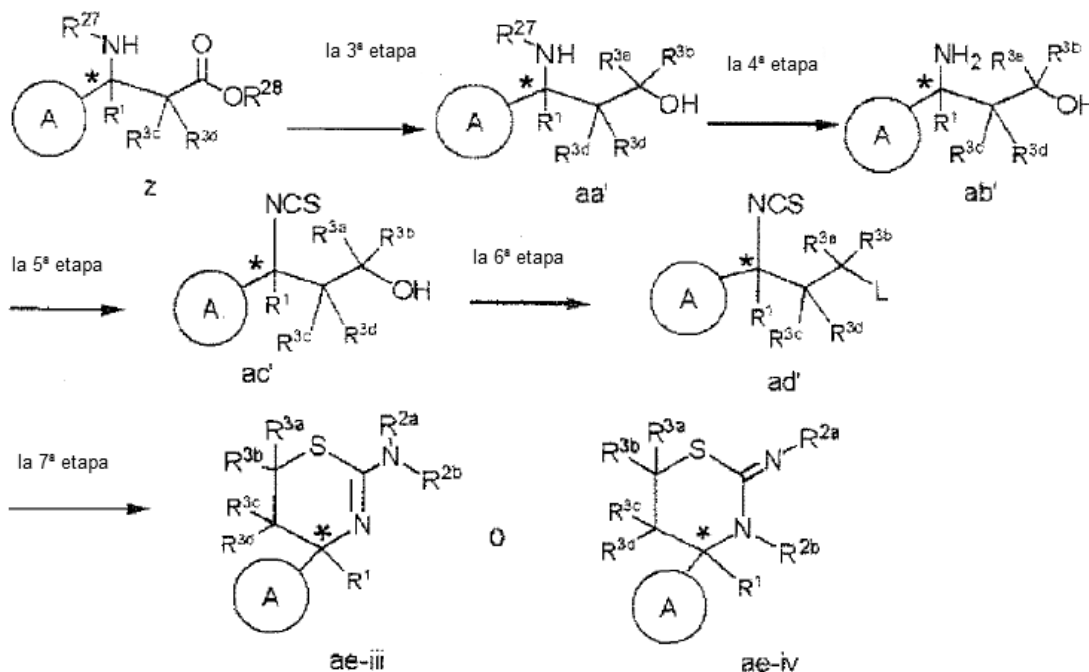
(En el esquema, los símbolos son los mismos que se ha descrito en lo que antecede), De la 1ª etapa a la 4ª etapa: Igual que se ha descrito en 1) anteriormente.

La 5ª etapa: El isotiocyanato que tiene un grupo protector que está disponibles en el mercado o que se puede preparar mediante un método conocido se añade a un compuesto ab en un disolvente tal como diclorometano, tolueno, acetona etc. o un disolvente mixto a de -30°C a 50°C, preferentemente a de -10°C a 25°C y la mezcla se hace reaccionar durante de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto ag.

La 6ª etapa: Se añade cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo etc. y una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida a

un compuesto ag en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano, tolueno etc. a de -30°C a 50°C, preferentemente a de -10°C a 25°C, o se añade 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina a un compuesto ag, y se hace reaccionar a de 0°C a 100°C, preferentemente de 20°C a 90°C durante de 0,5 horas a 72 horas, dando un compuesto ah-i o ah-ii.

- 5 2) Introducción de R^{3a} y R^{3b}
- Un compuesto ópticamente activo ae-iv de la presente invención también también se puede preparar introduciendo R^{3a} y R^{3b} como se indica a continuación:



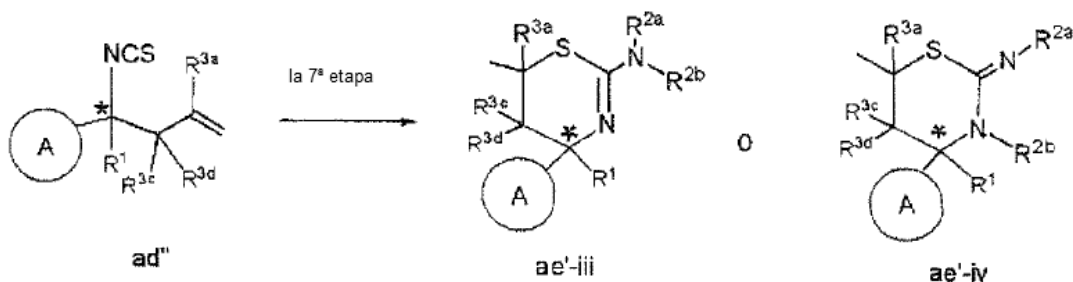
- 10 (En el esquema anterior, cada símbolo es el mismo que se ha descrito anteriormente)

Al preparar un compuesto ae-iii o ae-iv donde R^{3a} y R^{3b} están sustituidos sobre el átomo de carbono adyacente al átomo S, un compuesto z se procesa a través de las etapas 3^a y 4^a en lugar de las etapas 3^a y 4^a de 1) descrito en lo que antecede, y R^{3a} y R^{3b} se introducen con antelación.

15 La 3^a etapa: un reactivo de Grignard que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como cloruro de metilmagnesio, bromuro de etil magnesio etc. se añade a un compuesto z en un disolvente tal como éter, tetrahydrofurano etc. o un disolvente mixto tal como éter-tetrahydrofurano etc. a de -100°C a 50°C, preferentemente a de -80°C a 30°C, o un compuesto z se convierte en amida de Weinreb y se hace reaccionar con un reactivo de Grignard que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como ácido R^{3a}MgBr, R^{3b}MgBr. La mezcla de reacción se hace reaccionar durante de 0,2 a 24 horas, preferentemente durante de 0,2 a 5 horas, dando un compuesto aa'. La 4^a etapa: Un compuesto aa' se hace reaccionar en un disolvente tal como metanol, etanol, éter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, acetato de etilo etc. que contiene cloruro de hidrógeno, ácido trifluoroacético etc. o en ácido trifluoroacético neto a de -30°C a 100°C, preferentemente de -10°C a 90°C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto ab'.

25 El compuesto ab' se procesa en las mismas reacciones que las etapas 5^a a 7^a de 1) anterior, dando el compuesto objetivo ae-iii o ae-iv.

30 Cuando el sustituyente L de un compuesto ad' se elimina, dando un compuesto ad'' que se muestra a continuación, el compuesto objetivo ae'-iii o ae'-iv se obtiene procesando el compuesto ad'' a través de la 7^a etapa en lugar de la 7^a etapa descrita en 1) anterior.

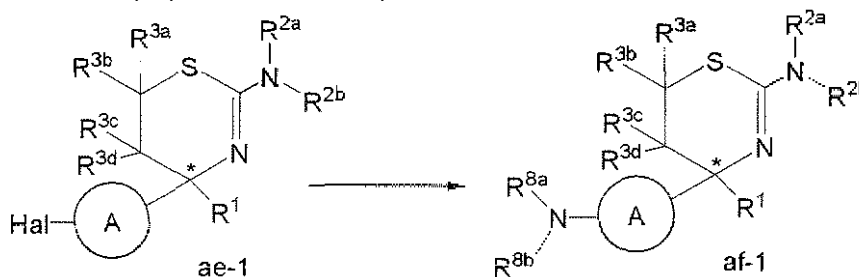


La 7ª etapa: Un compuesto ad'' se disuelve en ácido sulfúrico concentrado, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico etc. y se hace reaccionar a de -30°C a 100°C, preferentemente a de -10°C a 40°C durante de 0,1 a 12 horas, preferentemente de 0,5 a 5 horas, dando un compuesto ae'.

5

3) Conversión de un sustituyente (1)

A continuación se ilustra una preparación de un compuesto af-1 mediante la conversión del sustituyente:



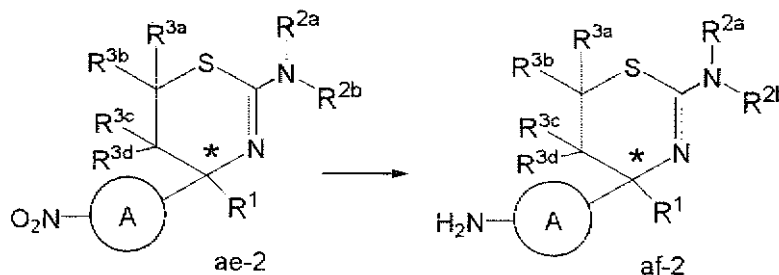
10 (En el esquema, R^{8a} y R^{8b} son un grupo protector de amino, y los otros símbolos son como se ha descrito en lo que antecede),

15 Trisdibencilidenacetopaldio, acetato de paladio, paladio(0) preparado in situ etc. y un ligando de fosfina tal como tri-terc-butilfosfina, dicitlohexilfenilfosfina etc. se añaden a un compuesto ae-1 en un disolvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, xileno etc. y además se añade un reactivo que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo, tal como hexametilendiisilazida de litio, benzofenonimina a de -10°C a 30°C, después, la mezcla de reacción se hace reaccionar a de 30°C a 120°C, preferentemente de 50°C a 100°C durante de 0,5 horas a 48 horas, preferentemente de 3 a 20 horas, dando un compuesto af-1.

20 Se puede usar cualquier grupo protector de amino que se desproteja mediante un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green(John Wiley & Sons) etc. y ejemplos del grupo protector incluyen alcóxicarbonilo inferior, alqueno carbonilo inferior, trialkilsililo, acilo, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y toluenosulfonilo etc.

25 4) Conversión de un sustituyente (2)

A continuación se ilustra una preparación de un compuesto af-2 mediante la conversión del sustituyente:



(En el esquema, cada símbolo es el mismo que se ha descrito anteriormente)

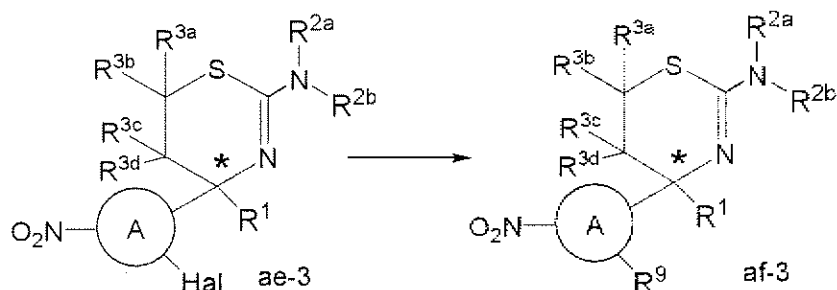
30 Un catalizador de la reducción catalítica tal como paladio sobre carbono al 10% etc. se añade a un compuesto ae-2 en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, metanol etc. y se hace reaccionar con la presión de normal a 5 atm, preferentemente de normal a 2 atm de atmósfera de hidrógeno a de 30°C a 120°C, preferentemente de 50°C a 80°C durante de 0,5 horas a 48 horas, preferentemente de 6 a 20 horas, dando un compuesto af-2. Alternativamente, el compuesto af-2 se obtiene mediante un método descrito en Comprehensive Organic Transformations, Richard C

35

Larock (Mcgraw-Hill).

5) Conversión de un sustituyente (3)

5 A continuación se ilustra una preparación de un compuesto af-3 mediante la conversión del sustituyente:



(En el esquema, R⁹ es hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquiltio inferior opcionalmente sustituido, alquilamino inferior opcionalmente sustituido, carbociclioxi aromático opcionalmente sustituido, heterociclioxi opcionalmente sustituido, carbocicliitio aromático opcionalmente sustituido, heterocicliitio opcionalmente sustituido, carbociclilamino opcionalmente sustituido, heterociclilamino opcionalmente sustituido, ciano, azida, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido etc. y los otros símbolos son los mismos que se han descrito anteriormente.)

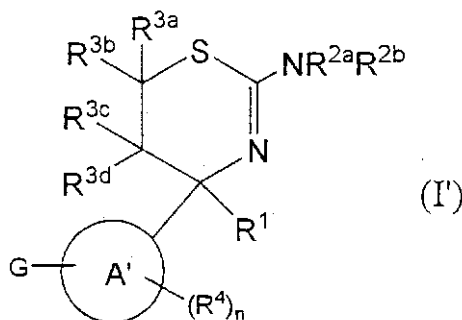
15 Un reactivo quiral que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto objetivo tal como etanol, metantio, dimetilamina etc. se añade a un compuesto ae-3 en un disolvente tal como tetrahidrofurano, etanol etc. en presencia de una base, tal como metóxido sódico, terc-butóxido potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico etc. o sin una base a de -10°C a 50°C y se hace reaccionar durante de 0,5 a 12 horas, preferentemente de 1 a 8 horas, dando un compuesto af-3. En caso necesario se puede llevar a cabo una reacción de acoplamiento del mismo modo que el método para preparar un compuesto (I-19) descrito en lo que antecede.

25 En cada etapa descrita en lo que antecede, si un compuesto de partida tiene un grupo funcional que altera la reacción (p. ej., hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carbonilo, carboxilo etc.), se recomienda proteger el grupo funcional y desprotegerlo en una etapa posterior adecuada con un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc.

Después se puede modificar el orden de las etapas y cada reacción intermedia se puede aislar y usar en la etapa siguiente.

30 Ejemplos de un compuesto preferible en la presente invención incluyen los siguientes

En una fórmula (I')



35 1) un compuesto donde el anillo A' es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno como se define en la reivindicación 1 adjunta (en lo sucesivo en el presente documento denominado un compuesto donde el anillo A' es A'1), un compuesto donde el anillo A' es piridina, benzisoxazol, en lo sucesivo en el presente documento denominado un compuesto donde el anillo A' es A'2), un compuesto donde el anillo A' es piridina (en lo sucesivo en el presente documento denominado un compuesto donde el anillo A' es A'4)

40 2) un compuesto donde R¹ es alquilo inferior opcionalmente sustituido (en lo sucesivo en el presente documento denominado un compuesto donde R¹ es R1-1), un compuesto donde R¹ es metilo (en lo sucesivo en el presente documento denominado un compuesto donde R¹ es R1-2),

3) un compuesto donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno de forma independiente hidrógeno, alquilo inferior o acilo (en lo

5 R3-3, R4-2, G1), (A'4, R1-2, R2-1, R3-3, R4-2, G2), (A'4, R1-2, R2-1, R3-3, R4-2, G3), (A'4, R1-2, R2-1, R3-3, R4-2, G4), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-1, G1), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-1, G2), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-1, G3), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-1, G4), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-2, G1), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-2, G2), (A'4, R1-2, R2-1, R2-4, R4-2, G3), (A'4, R1-2, R2-1, R3-4, R4-2, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-1-1, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-1, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-1, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-1, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-2, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-2, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-2, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-1, R4-2, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-1, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-1, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-1, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-1, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-2, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-2, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-2, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-2, R4-2, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-1, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-1, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-1, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-1, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-2, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-2, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-2, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-3, R4-2, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-1, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-1, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-1, G3), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-1, G4), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-2, G1), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-2, G2), (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-2, G3) or (A'4, R1-2, R2-2, R3-4, R4-2, G4).

15 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide, y eficaz para el tratamiento y/o profilaxis o mejora de enfermedades para la demencia por Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer etc.), enfermedad de Down, alteraciones de la memoria, enfermedad producida por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob etc.), alteraciones leves de la cognición (ALC), hemorragia cerebral hereditaria de tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral. otra demencia por degeneración. demencia mixta por degeneración vascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson', demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración corticobasal, cuerpos de Lewy difusos en la enfermedad de Alzheimer, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, o angiopatía amiloide etc.

25 Dado que los compuestos de la presente invención tienen varias eficacias, tales como una potente actividad inhibidora contra BACE-1 que tiene una elevada selectividad contra otras etc. pueden ser fármacos con menos efectos secundarios. Además, pueden ser fármacos con un amplio margen de seguridad al elegir un isómero ópticamente activo de la estereoquímica adecuada. Adicionalmente, tienen muchas ventajas, como una buena estabilidad metabólica elevada solubilidad, elevada absorción de la administración oral, elevada biodisponibilidad, buen aclaramiento y elevada capacidad para poder llegar al cerebro, semivida prolongada, proporción elevada de unión no proteica, menor inhibición de los canales de hERG y de CYP, y/o un resultado negativo en la prueba de Ames, y, por tanto, pueden ser fármacos superiores.

35 Un compuesto de la presente invención se puede administrar junto con otro agente (p. ej., otro agente para tratar la enfermedad de Alzheimer, tal como acetilcolina esterasa etc.). El compuesto se puede administrar en combinación con un fármaco antidemencia tal como donezepilo hidrocloreto, tacrina, galantamina, rivastigmina, zanzepilo, memantina o vinpocetina, por ejemplo.

40 Un compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral como un polvo, gránulo, comprimido cápsula, píldora o formulación líquida, o por vía parenteral como inyección, supositorio, formulación de absorción transdérmica o inhalación. Asimismo, una cantidad eficaz del compuesto se puede formular junto con aditivos medicinales adecuados para la formulación, tal como un excipiente, aglutinante, agente hidratante, disgregante y/o lubricante etc.

45 La dosis de los compuestos de la presente invención dependen del estado de las enfermedades, la ruta de administración, y el peso corporal de un paciente, pero, en el caso de administración oral a un adulto, el intervalo de dosis suele ser de 0,1 mg a 1 g/día, preferentemente de 0,01 a 200 mg/día en el caso de administración parenteral, el intervalo de dosis normalmente es de 1 mg a 10 g/día, preferentemente de 0,1 a 2 g/día.

Ejemplos

50 La presente invención se ilustra con detalle mediante los ejemplos y los ejemplos de ensayo siguientes, pero la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

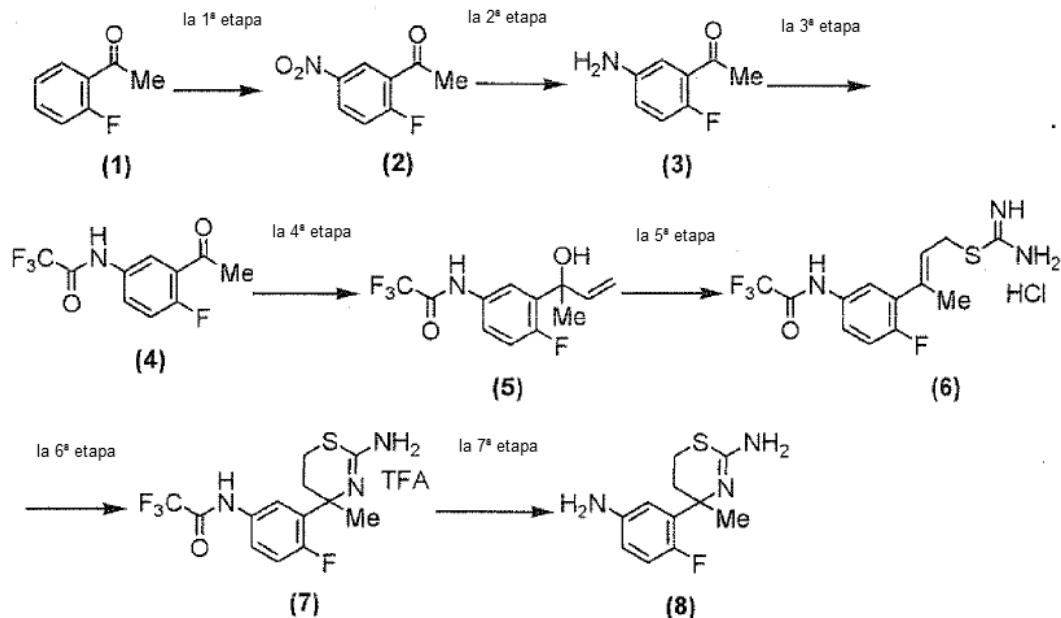
55 En los EJEMPLOS, cada abreviatura tiene el significado siguiente:

Me: metilo
 Et: etilo
 iPr, Pri isopropilo
 tBu: t-butilo
 Ph: fenilo
 Bn: bencilo
 Boc: terc-butoxicarbonilo
 TFA: ácido trifluoroacético
 THE: tetrahidrofurano

DMT-MM: cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio n-hidrato

DMF: N,N-dimetilformamida

Ejemplo de referencia 1



- 5 La 1ª etapa: El compuesto (1) (101,5 g) se enfrió hasta -18°C y, gota a gota, se añadió ácido sulfúrico concentrado (400 ml) en 65 minutos manteniendo la temperatura interna a -15°C o menor. Por separado se añadió ácido nítrico fumante (60 ml) al ácido sulfúrico concentrado (180 ml) enfriado hasta 4°C en 45 minutos manteniendo la temperatura a 10°C o menor y el ácido mixto resultante se añadió gota a gota a la solución de (1) preparada antes en una hora manteniendo la temperatura a -30°C o menor. La mezcla se agitó a -20°C durante 1,5 horas, se vertió en 2,5 kg de agua helada y se agitó durante una hora. Los cristales precipitados se filtraron para dar el compuesto (2) (121,5 g). RMN de ^1H (CDCl_3): 2,7(3H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,35(1H, dd, $J = 9,3, 9,0\text{Hz}$), 8,41(1H, ddd, $J = 9,0, 3,9, 3,0\text{Hz}$), 8,78(1H dd, $J = 6,3, 3,0\text{Hz}$).
- 10 La 2ª etapa: El compuesto (2) (20 g) se disolvió en etanol (400 ml), se añadió Pd-C (10% seco) (2,0 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió Pd-C (10% seco) (1,0 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadió más Pd-C (10% seco) (1,0 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos. El Pd-C se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo el residuo del compuesto (3) (15,9 g). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 2,50(3H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 5,21(2H, sa, 1H), 6,78(1H, ddd, $J = 8,7, 4,2, 3,0\text{Hz}$), 6,94(1H, dd, $J = 6,3, 3,0\text{Hz}$), 6,99(1H, dd, $J = 11,4, 8,7\text{Hz}$).
- 15 La 3ª etapa: El compuesto (3) (15,8 g) se disolvió en THF (79 ml), se añadieron ácido trifluoroacético anhidro (16,1 ml) y trietilamina (20,2 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después de la adición de agua (30 ml), se agitó en enfriamiento con hielo durante 20 minutos y se filtraron los cristales precipitados. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (80 ml) y 50 ml, la capa orgánica, se lavó con agua (60 ml), salmuera saturada. Los cristales filtrados anteriormente se disolvieron en la capa orgánica y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró con sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo con calentamiento. Tras la adición de hexano (50 ml) y agitación en enfriamiento con hielo durante 20 minutos, se filtraron los cristales precipitados. El líquido madre se concentró de nuevo a presión reducida, se cristalizó mediante la acetato de etilo (8 ml) y hexano (12 ml) y se obtuvo el compuesto (4) (totalmente 20,4 g). RMN de ^1H (CDCl_3): 2,70(3H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,24(1H, dd, $J = 10,5, 9,3\text{Hz}$), 8,00(1H, dd, $J = 6,2, 2,9\text{Hz}$), 8,21(1H, m), 8,78(1H, sa).
- 20 La 4ª etapa: Una solución 1,6 M de cloruro de vinilmagnesio-THF (122 ml) se disolvió en THF (161 ml), se enfrió hasta -40°C en una atmósfera de nitrógeno y, gota a gota, se añadió una solución en THF (81 ml) del compuesto (4) (16,1 g). La solución de reacción se agitó a -40°C durante 20 minutos, se añadió más solución 1,6 M de cloruro de vinilmagnesio-THF 1,6 M -THF (20 ml) y la mezcla se agitó a -40°C durante 1,5 minutos. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo refrigerado (480 ml), una solución acuosa saturada de cloruro amónico (80 ml) y agua (80 l) con agitación y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (200 ml), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua (80 ml) y salmuera saturada sucesivamente, y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró con sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida y se obtuvo el residuo del compuesto (5) (22,4 g).
- 25
- 30
- 35
- 40

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,74(3H, d, $J = 1,2\text{Hz}$), 5,16(1H, dd, $J = 10,5, 0,9\text{Hz}$), 5,27(1H, d, $J = 17,3, \text{Hz}$), 6,26(1H, ddd, $J = 17,3, 10,5, 1,7\text{Hz}$), 7,07(1H, dd, $J = 11,1, 9,6\text{Hz}$), 7,64-7,69(2H, m), 7,94(1H, sa)

La 5^a etapa: El residuo del compuesto (5) (22,3 g) y tiourea (5,17 g) se disolvieron en ácido acético (112 ml), a ello se añadió acetato de etilo-HCl 1M (97 ML) y la mezcla se agitó a 40°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió tolueno (150 ml) y, de nuevo, se concentró a presión reducida. Después de repetir el mismo procedimiento, se precipitaron los cristales. Al residuo cristalino se añadió acetato de etilo (100 ml), la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante una hora y se filtraron los cristales, para dar el compuesto (6) (15,1 g).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): 2,08(3H, s), 4,10(2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 5,72(1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,23-7,32(1H, m), 7,60-7,69(2H, m), 9,25(3H, sa) 11,39(1H, sa)

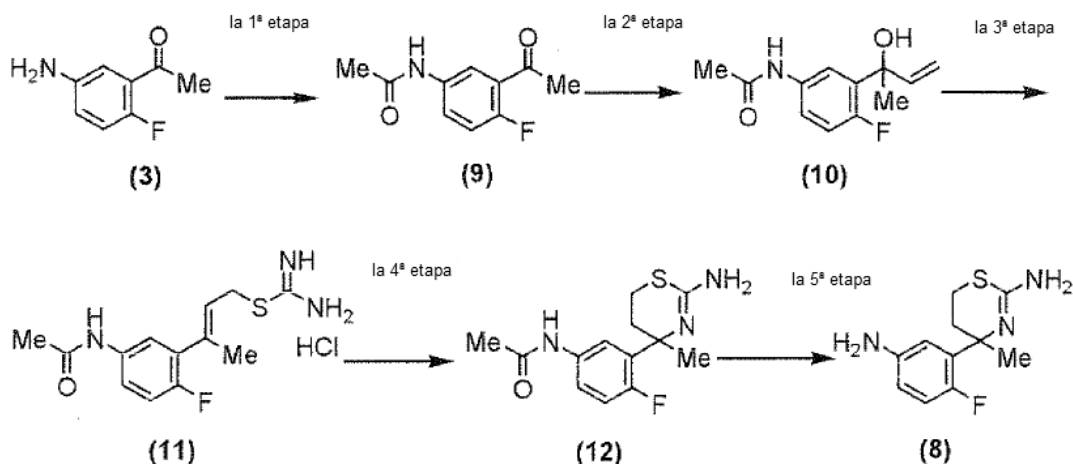
La 6^a etapa: El compuesto (6) (10,0 g) se disolvió en THF (50 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,74 ml) y se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de la evaporación de TFA a presión reducida se añadió agua helada (100 ml). La mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante una hora y los cristales precipitados se filtraron, para dar el compuesto (7) (11,2 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,72(3H, s), 2,02-2,18(1H, m), 2,54-2,76(2H, m), 3,14-3,28(1H, m), 7,37(1H, dd, $J = 11,9, 8,8\text{Hz}$), 7,62(1H, dd, $J = 7,5, 3,0\text{Hz}$), 7,80(1H, ddd, $J = 8,8, 3,9, 3,0\text{Hz}$), 8,77(1H, sa) 9,38(1H, sa) 10,66(1H, sa) 11,50(1H, sa)

La 7^a etapa: MeOH (28 ml), Al compuesto (7) (7,00 g) se añadieron THF (35 ml) y NaOH 5 N (10,9 ml) y se agitó a 50°C durante 4 horas. Se añadió tolueno (50 ml) y se extrajo, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno (50 ml) y acetato de etilo (60 ml). Se combinaron todas las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida, el residuo cristalino resultante se lavó con hexano (20 ml), dando el compuesto (8) (3,45 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,60(3H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 1,76-1,87(1H, m), 2,44-2,54(1H, m), 2,66-2,76(1H, m), 2,86-2,94(1H, m), 6,50(1H, ddd, $J = 8,7, 3,6, 3,0\text{Hz}$), 6,66(1H, dd, $J = 7,1, 3,0\text{Hz}$), 6,81(1H, dd, $J = 12,0, 8,7\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 2



La 1^a etapa: El compuesto (3) (15,6 g) se disolvió en acetato de etilo (78 ml), se añadieron anhídrido acético (10,6 ml) y piridina (9,07 ml) en enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). se extrajo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 2M (50 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró con sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida. y al residuo se añadieron acetato de etilo (50 ml) y hexano (50 ml). La mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 30 minutos y los cristales precipitados se filtraron, dando el compuesto (9) (14,9 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 2,20(3H, s), 2,66(3H, d, $J = 5,1\text{Hz}$), 7,13(1H, dd, $J = 10,5, 9,0\text{Hz}$), 7,70(1H, dd, $J = 6,3, 3,0\text{Hz}$), 7,79(1H, sa) 8,11(1H, ddd, $J = 9,0, 4,1, 3,0\text{Hz}$).

La 2^a etapa: El compuesto (9) (10,0 g) se disolvió en THF (50 ml), se enfrió en hielo y se añadió hidruro sódico (2,25 g) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla resultante se añadió gota a gota a una solución

de cloruro de vinil magnesio 1,6M (86 ml)/THF(70 ml) enfriada hasta -40°C. Después de agitar a -40°C durante 15 minutos y después a 0°C durante 20 minutos se enfrió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml)/agua 50 ml) y se añadió. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró con sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida, dando un residuo del compuesto (10) (13,7 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,69(3H, s), 2,16(3H, s), 5,12(1H, d, $J = 10,5\text{Hz}$), 5,24(1H, d, $J = 17,4\text{Hz}$), 6,26(1H, ddd, $J = 17,4, 10,5, 1,5\text{Hz}$), 6,98(1H, dd, $J = 11,1, 8,7\text{Hz}$), 7,33(1H, sa) 7,50-7,59(2H, m).

La 3^a etapa: El residuo del compuesto (10) (6,56 g) y tiourea (1,88 g) se disolvieron en ácido acético (33 ml), se

añadió ácido acético-HCl 1M (37 ml) y se agitó a 40°C durante 7 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió tolueno (50 ml) y, de nuevo, se concentró a presión reducida. El mismo procedimiento se repitió de nuevo, al residuo se añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

El precipitado se filtró, dando el compuesto (11) (5,77 g).

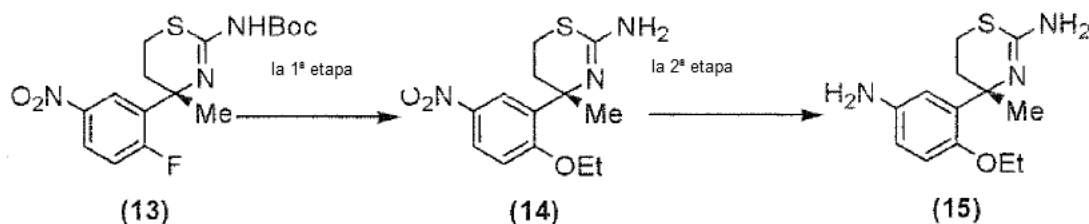
RMN de ^1H (DMSO- d_6): 2,03(3H, s), 2,06(3H, s), 4,09(2H, d, J = 7,5Hz), 5,67(1H, t, J = 7,5Hz), 7,12(1H, dd, J = 10,7, 8,9Hz), 7,46-7,59(2H, m), 9,24(4H, sa) 10,11(1H, s).

La 4ª etapa: el compuesto (11) (5,16 g) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (15,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se vertió en agua con hielo (100 ml), se ajustó el pH a un pH de 10 mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido potásico y se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y una pequeña cantidad de MEOH. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico. Se filtró con sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida. al residuo se añadieron acetato de etilo (20 ml) y hexano (15 ml) y se filtró el precipitado. Se concentró el filtrado, se añadieron acetato de etilo (5 ml) y hexano (5 ml) y el precipitado se filtró, dando el compuesto (12) (total 3,16 g).

RMN ^1H de (CDCl $_3$): 1,62(3H, d, J = 0,9Hz), 1,80-1,91(1H m), 2,16(3H, s), 2,47-2,58(1 H, m), 2,62-2,73(1 H, m), 2,87-2,98(1H, m), 4,36(2H, sa) 6,99(1H, dd, J = 11,7, 8,7Hz), 7,14(1H, dd, J = 7,1, 3,0Hz), 7,80(1H, ddd, J = 8,7, 4,2, 3,0Hz), 7,97(1H, sa)

La 5ª etapa: El compuesto (12) (2,50 g) se suspendió en etanol (25 ml), añadió HCl 6M (10,2 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 3 horas. Se añadió NaOH 2M (35 ml), se evaporó el disolvente orgánico y el residuo se extrajo con acetato de etilo (70 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (30 ml), se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera saturada, y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró con sulfato sódico, el filtrado se concentró a presión reducida. y el residuo cristalino se lavó con acetato de etilo (3 ml) y hexano (10 ml). Los cristales se filtraron, dando el compuesto (8) (total 1,22 g).

Ejemplo de referencia 3



La 1ª etapa: Una solución en etanol de etóxido sódico al 20% (5,12 ml, 16,2 mmol, 40 eq.) se añadió al compuesto (13) (150 mg, 406 μmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente de la reacción se evaporó a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 2 M (8,12 ml, 16,2 mmol, 40 eq.) al residuo resultante y se extrajo con cloroformo. La solución de extracción se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El producto en bruto (189 mg) se obtuvo mediante evaporación del disolvente a presión reducida al que se añadió acetato de etilo-HCl 4M (1,89 ml) y la mezcla se agitó a 40°C durante 14 horas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (14) (90,8 mg, rendimiento del 76%) como un polvo amarillo.

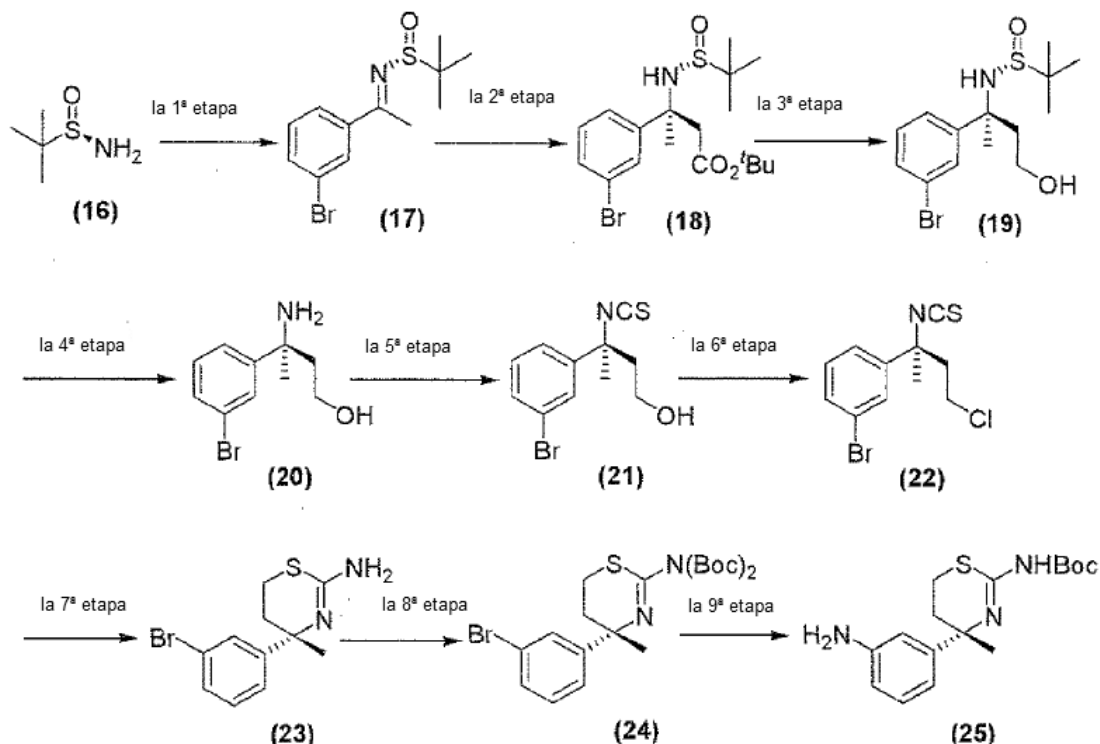
RMN de ^1H (CDCl $_3$) 8 1,52 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,67 (3H, s), 1,93-2,00 (1H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 4,19 (2H, c, J = 6,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,7, 2,4Hz), 8,31(1H, d, J = 2,5 Hz).

La 2ª etapa: A una solución en metanol (908 ml) del compuesto (14) (90,8 mg, 307 μmol) se añadió un polvo de paladio sobre carbono al 10% (45,4 mg)

(14) (90,8 mg, y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo con acetato de etilo, dando el compuesto (15) (65,8 mg, rendimiento del 81 %) como un polvo amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6) 8 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,45 (3H, s), 1,51-1,58 (1H, m), 2,46-2,48 (1H, m), 2,61-2,64 (1H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 6,38 (1H, dd, J = 8,3, 2,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,4Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,6 Hz)

Ejemplo de referencia 4



La 1ª etapa: 3'-Bromoacetofenona (15,0 g) y el compuesto (16) (9,13 g) se disolvieron en tetrahidrofurano (250 ml), y a ello se añadió tetraetoxititanio (39,5 ml) a temperatura ambiente con agitación. Después, La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 5 horas. y se añadió salmuera saturada después de confirmar la desaparición del compuesto (1). El óxido de titanio formado en la reacción se retiró por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía en columna, dando el compuesto (17) (20,1 g).

La 2ª etapa: Gota a gota se añadió una solución de n-butil-litio (79,5 ml) a una solución en tetrahidrofurano (100 ml) de diisopropilamina (42., ml) en atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la solución de reacción se enfrió de nuevo hasta -78°C y, gota a gota, se añadió acetato de terc-butilo (26,9 ml) disuelto en tetrahidrofurano (100 ml). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, gota a gota se añadió clorotrisopropoxititanio disuelto en tetrahidrofurano (150 ml). Después de agitar a la misma temperatura durante 70 minutos, gota a gota se añadió el compuesto (2) (20,1 g) disuelto en tetrahidrofurano (100 ml). Después, la solución de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas, y se añadió una solución acuosa de cloruro amónico después de confirmar la desaparición del compuesto (2). El óxido de titanio formado en la reacción se retiró por filtración, el filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto (18) (26,4 g).

La 3ª etapa: El producto en bruto del compuesto (18) (26,4 g) se disolvió en tolueno (80 ml). la solución se añadió gota a gota a una solución 1M de hidruro de diisobutil aluminio en tolueno (253 ml) con agitación a 0°C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadió una solución de ácido clorhídrico 1N después de confirmar la desaparición del compuesto (3). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cristalización, dando el compuesto (19) (18,1 g). RMN de ¹H (CDCl₃): 1,28 (9H, s.), 1,71 (3H, s), 2,19-2,24 (2H, m), 3,27-3,32(1H, m), 3,54-3,66 (1H, m), 3,87-3,97 (1H, m), 5,10-5,11(1H, m), 7,22 (1H, t, J=8,1) 7,32-7,41 (2H, m), 7,56-7,58 (1H, m)

La 4ª etapa: El compuesto (19) (18 g) se disolvió en metanol (30 ml), y gota a gota se añadió ácido clorhídrico al 10% en metanol (130 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se añadió ácido clorhídrico 1N después de confirmar la desaparición del compuesto (4). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto (20) (14,1 g). La 5ª etapa: El producto en bruto del compuesto (20) (32,8 g) y carbonato potásico (37,1 g) se disolvieron en un disolvente mixto de tolueno (450 ml) y agua (225 ml) y gota a gota se añadió tiosfogeno (15,3 ml) enfriado a 0°C con agitación. Después, la solución de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y se añadió agua una vez confirmada la desaparición del compuesto (5). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto

(21) (38,4g,

La 6ª etapa: El producto en bruto del compuesto (21) (38,4 g) se disolvió en tolueno (384 ml) y gota a gota se añadieron cloruro de tionilo (29,4 ml) y N,N-dimetilformamida (1,04 ml) a 0°C con agitación. Después, la solución de reacción se agitó a 80°C durante 5 horas, y después de confirmar la desaparición del compuesto (6), la solución de

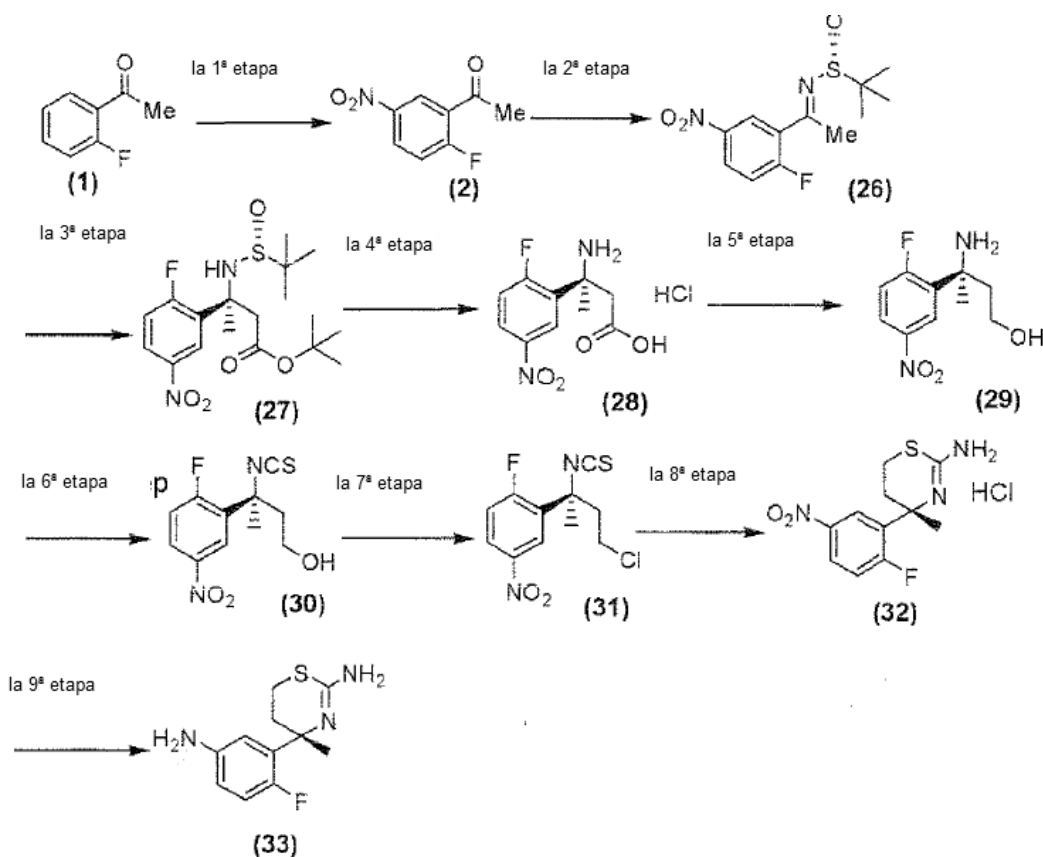
reacción se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto (22) (40,9 g). La 7ª etapa: El producto en bruto del compuesto (22) (40,9 g) se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) y se añadió 25% de amoníaco-agua (250 ml) con agitación a 0°C. Después, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico después de confirmar la desaparición del compuesto (21). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro y se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto (23) (38,3 g).

La 8ª etapa: El producto en bruto del compuesto (23) (38,3 g) se disuelve en tetrahidrofurano (383 ml). se añaden dicarbonato de di-terc-butilo (61,5 g) y N,N-dimetilaminopiridina (1,64 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de confirmar la desaparición del compuesto (23), el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (24) (45,3 g). RMN de ^1H 1,54 (9H, s.), 1,57 (3H, s), 1,96 (2H, t, J=6,0), 2,80-2,92(1H, m), 3,00-3,13 (1H, m), 7,21 (1H, t, J=8,1) 7,28-7,41 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m)

La 9ª etapa: En una atmósfera de nitrógeno se disolvieron el compuesto (24) (12,1 g), trisdibencilidenacetoadipaladio (1,14 g) y dicitclohexilbifenilfosfina (0,88 g) en tolueno (125 ml), y se añadió una solución de hexametildisilazida de litio 1,6 M en tetrahidrofurano (46,9 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 16 horas. Después de confirmar la desaparición del compuesto (21), la solución de reacción se enfrió a 0°C y se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 1N. Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, la solución se neutralizó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (25) (6,84 g).

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,51 (9H, s.), 1,69 (3H, s), 2,01-2,12 (1H, m), 2,40-2,51(1H, m), 2,67-2,76 (2H, m), 6,55-6,67 (3H, m), 7,15 (1H, t, J=8,1).

Ejemplo de referencia 5



La 1ª etapa: Después de la adición del compuesto (1)(70,00 g) a ácido sulfúrico concentrado (279 ml) enfriado en un baño de acetonitrilo/hielo seco con agitación, gota a gota se añadió una mezcla de ácido nítrico fumante (42 ml) y ácido sulfúrico concentrado (98 ml). Después de agitar durante 16 minutos, la mezcla se vertió gradualmente en

agua, los cristales precipitados se filtraron y se secaron, dando el compuesto (2) (77,79 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,71 (3H, d, J = 4,9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 9,3 Hz), 8,40 (1H, ddd, J = 9,3, 6,2 3,0 Hz), 8,78 (1H, dd, J = 6,2, 3,0 Hz),

La 2ª etapa: Una solución del compuesto (2)(73,94 g), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (53,82 g) y ortotitanato de tetraetilo (230,20 g) en tetrahidrofurano (500 ml) se hizo reaccionar durante 2,5 horas en calentamiento hasta reflujo y, después, la mezcla de reacción se vertió gradualmente en hielo y se filtraron los materiales insolubles resultantes. Se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/n-hexano, dando el compuesto (26) (85,44 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (9H, s), 2,81 (3H, d, J = 3,5 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,9 Hz), 8,31 (1H, dt, J = 8,9, 2,9 Hz), 8,55 (1H, dd, J = 6,3, 2,9 Hz).

La 3ª etapa: Gota a gota se añadió acetato de terc-butilo (6,08 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución 2M de diisopropilamida de litio/tetrahidrofurano/n-heptano/etilbenceno (27,9 ml) enfriada en acetona/baño de hielo seco con agitación. Después de agitar durante 20 minutos, gota a gota se añadió una solución de isopropóxido de clorotitanio (17,5 ml) en tetrahidrofurano (30 ml), la mezcla se agitó durante una hora y gota a gota se añadió una solución del compuesto (26)(5,00 g) en tetrahidrofurano (10 ml). Después de reaccionar durante una hora, la solución de reacción se vertió gradualmente en una solución acuosa de cloruro amónico enfriada en hielo con agitación y se filtraron los materiales insolubles resultantes. Se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (27) (5,49 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (9H, s), 1,35 (9H s), 1,86 (3H, s), 3,11 (1H, dd, J = 16,2, 2,1 Hz), 3,26 (1H, dd, J = 16,2, 2,1 Hz), 5,55 (1H, s), 7,18 (1H, dd, J = 11,1, 8,9 Hz), 8,18 (1H, ddd, J = 8,9, 4,0 2,9 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 7,0, 2,9 Hz).

Proporción de los diaestereómeros (3S:3R=97:3) Columna HPLC : CHIRALPAK AS-RH,

Detección :254 nm : Temp. de la columna : 25°C, Fase móvil: 40% de MeCNaq., Caudal: 0,5 ml/min.

Nota: Respecto a la estereoquímica del compuesto (27) obtenido anteriormente, se sabe que el isómero 3S se prepara preferentemente como se indica en la bibliografía A etc. y también es posible preparar cada diaestereómero de forma selectiva eligiendo

las especies de metales y/o condiciones de reacción adecuadas.

Bibliografía A: (1) T. Fujisawa et al., *Tetrahedron Lett.*, 37 3881-3884 (1996), (2)D. H. Hua et al, *Sulfur Reports*, vol. 21 pp. 211-239 (1999) (3) Y. Koriyama et al, *Tetrahedron*, 58 9621-9628 (2002), (4) Yong Qin et al., *J. Org. Chem.*, 71 1588-1591 (2006).

La 4ª etapa: Al compuesto (27)(12,74 g) se añadió una solución de HCl 4M/1,4-dioxano (50 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora, se añadió éter dietílico (50 ml), los cristales precipitados se filtraron y se secaron, dando el compuesto (28) (7,67 g). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,76 (3H, s), 3,25 (2H, s), 7,62 (1H, dd, J = 11,4, 9,4 Hz), 8,33-8,48 (2H, m).

La 5ª etapa: Gota a gota se añadió a una solución del compuesto (28)(141,32 g) en tetrahidrofurano (707 ml) enfriada en hielo con agitación una solución 1M de tetrahidrofurano-borano en tetrahidrofurano (20.29 ml) y se hizo reaccionar durante 3 horas y 6 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato sódico (511 g), hielo (1500 g) y acetato de etilo (3.000 ml) agitada a temperatura ambiente, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (29) (115,46 g.) como un producto en bruto.

La 6ª etapa: Al compuesto (29) (3,76 g) obtenida en la 5ª etapa se añadieron tolueno ("5 ml) y agua (12,5 ml) y se agitó en enfriamiento con hielo. Tras la adición de de carbonato potásico (7,97 g), gota a gota se añadió tiosfeno (2,85 g). Después de reaccionar durante 3 horas, se añadió agua, y se extrajo con tolueno y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Una parte del disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (30) como un producto en bruto.

La 7ª etapa: El compuesto (30) obtenido en la 6ª etapa se disolvió en tolueno (17,4 ml) y se añadieron cloruro de tionilo (6,67 g) y N,N-dimetilformamida (0,128 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas, se añadió agua, se extrajo con tolueno y se concentró a presión reducida, dando el compuesto (31) (4,03 g.) como un producto en bruto.

La 8ª etapa: El compuesto (31)(4,03 g) obtenido en la 7ª etapa se disolvió en tetrahidrofurano (23,8 ml) y se añadió una solución al 28% de amoniaco-agua (23,8 ml) en enfriamiento con hielo con agitación La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, la solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (6 ml) en enfriamiento con hielo con agitación, los cristales precipitados se lavaron con acetato de etilo y agua y se secaron, dando el compuesto (32) (2,14 g).

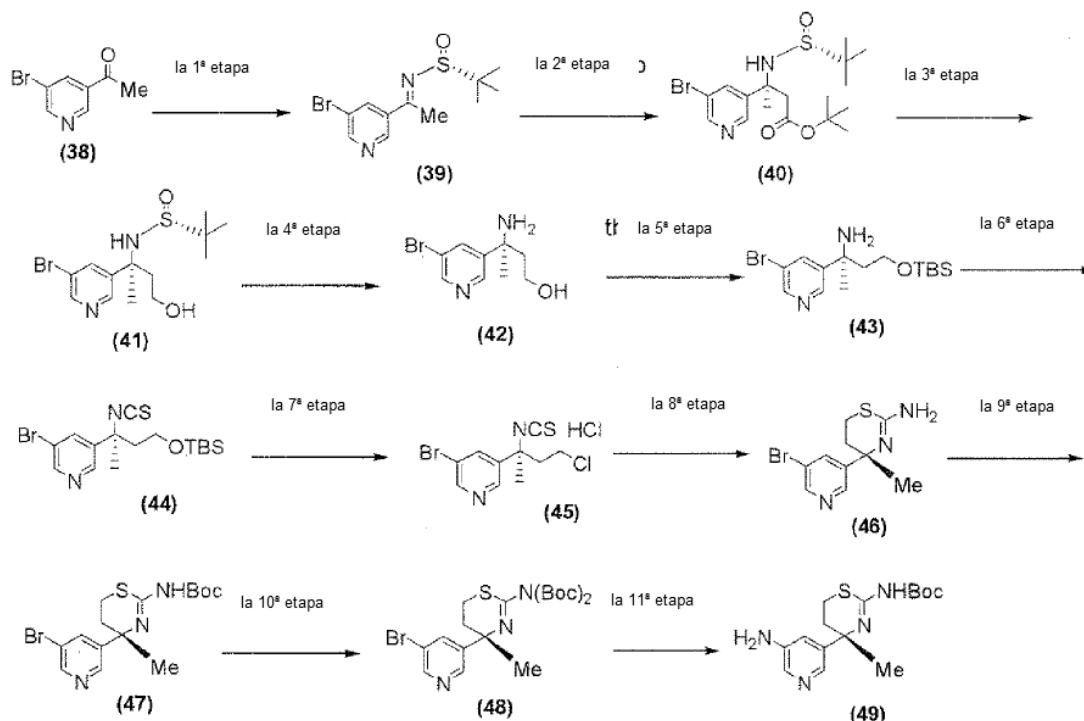
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,76 (3H, s), 2,13-2,24 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 3,19-3,25 (1H, m), 7,63 (1H, dd, J = 11,4, 8,9 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 7,0, 3,5 Hz), 8,36 (1H, dt, J = 8,9, 3,5 Hz), 11,22 (1H, s).

La 9ª etapa: El compuesto (32) (100 mg) se disolvió en metanol (2 ml), se añadió 10% de carbono sobre paladio (50 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Los materiales insolubles se retiraron por filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida, se añadieron carbonato sódico y agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (33) (68 mg).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,59 (3H, s), 1,81 (1H, ddd, J = 14,1, 10,9 3,5 Hz), 2,47 (1H, ddd, J = 14,1, 5,9 3,5 Hz), 2,71 (1H, td, J = 10,9, 3,5 Hz), 2,89 (1H, ddd, J = 10,9, 5,9 3,5 Hz), 3,57 (2H, s a), 6,49 (1H, dt, J = 8,5, 3,3 Hz), 6,67 (1H, dd,

J = 6,9, 3,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 11,8, 8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 6



5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40

La 1ª etapa: Una solución del compuesto (38) (5,00 g), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (3,33 g) y ortotitanato de tetraetilo (17,11 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se hizo reaccionar en calentamiento hasta reflujo durante 7 horas y después se vertió en porciones en salmuera saturada y los materiales insolubles resultantes se retiraron por filtración y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (39) (6,37 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,34 (9H, s), 2,79 (3H, s), 8,26 (1H, t, J = 2,3 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,3 Hz). La 2ª etapa: Gota a gota se añadió a una solución de diisopropilamina (9,36 g) en tetrahidrofurano (39 ml) enfriada en acetona/baño de hielo seco con agitación a una solución 2,66M de n-butil-litio-hexano (32,4 ml) y la mezcla se agitó en enfriamiento con hielo durante 30 minutos. La solución de reacción se agitó de nuevo en acetona/baño de hielo seco y gota a gota se añadió una solución de acetato de terc-butilo (4,88 g) en tetrahidrofurano (8 ml). Después de agitar durante 40 minutos, gota a gota se añadió una solución de trisopropóxido de clorotitanio (23,00 g) en tetrahidrofurano (88 ml). Después de agitar durante 10 minutos, gota a gota se añadió una solución del compuesto (39) (6,37 g) en tetrahidrofurano (65 ml). Después de reaccionar durante 30 minutos, la solución de reacción se vertió en porciones en una solución de reacción de cloruro amónico y los materiales insolubles resultantes se retiraron por filtración, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (40) (8,03 g.) como un producto en bruto.

La 3ª etapa: A una solución del compuesto (40) (8,03 g) obtenido en la 2ª etapa en tetrahidrofurano (100 ml) enfriada en hielo con agitación se añadió en porciones hidruro de litio aluminio (2,85 g) y la mezcla se agitó durante 2 horas. En porciones se añadieron acetona, agua, y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a presión reducida, dando el compuesto (41) (5,83 g) como un producto en bruto.

La 4ª etapa: A una solución del compuesto (41) (5,83 g) obtenido en la 3ª etapa en metanol (60 ml) enfriada en hielo con agitación se añadió una solución al 10% de HCl/metanol (60 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se alcalinizó mediante la adición de agua y carbonato potásico, se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, dando el compuesto (42) (5,07 g) como un producto en bruto.

La 5ª etapa: A una solución del compuesto (42) (5,07 g) obtenido en la 4ª etapa en N,N,N-dimetilformamida (26 ml) con agitación a temperatura ambiente se añadió imidazol (2,24 g) y cloruro de t-butildimetilsililo (3,77 g) y la mezcla se agitó durante 1 hora y 40 minutos. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (43) (3,82 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,04 (3H, s), -0,01 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,51 (3H, s), 1,98 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,49-3,54 (1H, m), 3,65 (1H, dt, J = 11,1, 6,0 Hz), 8,02 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,2 Hz). La 6ª etapa: Al

compuesto (43) (3,82 g) se añadieron tolueno (25 ml) y agua (13 ml) y se agitó en enfriamiento con hielo. Tras la adición de de carbonato potásico (5,14 g), gota a gota se añadió tiosfogeno (1,83 g). Después de reaccionar durante 2 horas, se añadió agua, se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Una parte del disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (44) como un producto en bruto. La 7ª etapa: A una solución del compuesto (7) obtenido en la 6ª etapa en tolueno (25 ml) se añadió cloruro de tionilo (4,43 g) y N,N-dimetilformamida (0,08 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 ° C durante 5 horas, se concentró a presión reducida, dando el compuesto (45) (5,03 g,) como un producto en bruto. La 8ª etapa: A una solución del compuesto (45) (5,03 g) obtenido en la 7ª etapa en tetrahidrofurano (60 ml) agitada con enfriamiento con hielo se añadió agua amónica al 28% (60 ml) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, dando el compuesto (46) (4,92 g,) como un producto en bruto.

La 9ª etapa: Una mezcla del compuesto (46) (4,92 g) obtenida en la 8ª etapa dicarbonato de di-t-butilo (9,28 g), trietilamina (3,23 g), 4-dimetilaminopiridina (0,13 g) y tetrahidrofurano (106 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los materiales insolubles se retiraron por filtración, al filtrado se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, dando el compuesto (47) (8,31 g) como un producto en bruto.

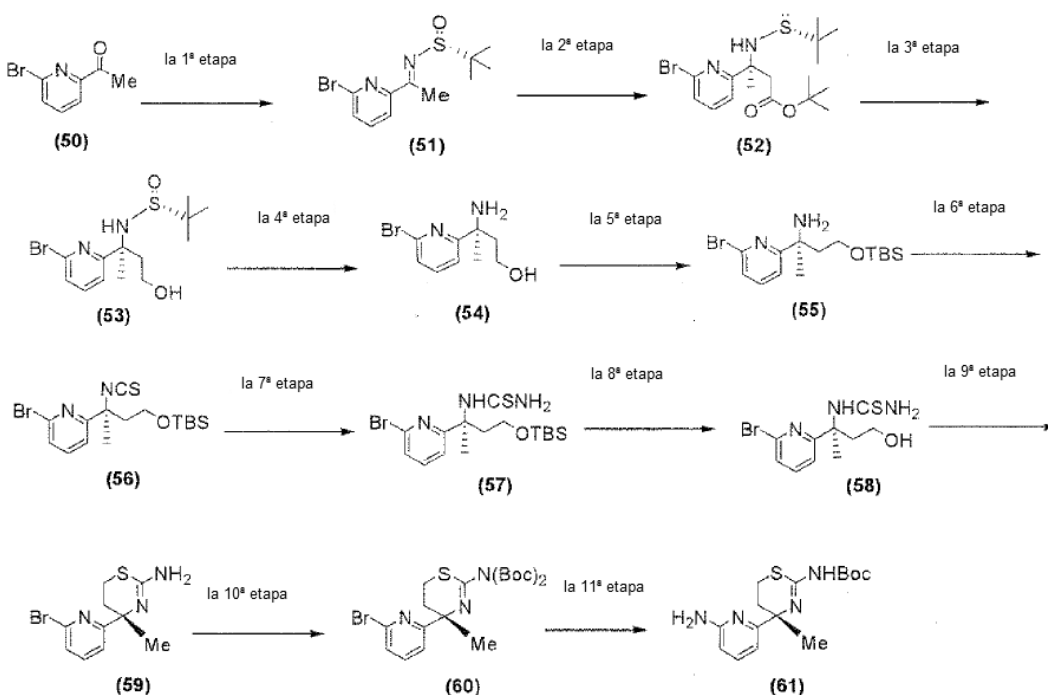
La 10ª etapa: Una mezcla del compuesto (47) (8,31 g) obtenida en la 9ª etapa dicarbonato de di-t-butilo (6,96 g), trietilamina (3,23 g), 4-dimetilaminopiridina (0,13 g) y tetrahidrofurano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la adición de agua se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (48) (1,23 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (18H, s), 1,60 (3H, s), 1,93 (1H, ddd, J = 13,8, 9,4 3,9 Hz), 2,06 (1H, ddd, J = 13,8, 3,9 1,9 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,9, 3,9 1,9 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 12,9, 9,4 3,9 Hz), 7,89 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,55-8,57 (2H, m).

La 11ª etapa: El compuesto (48) (190 mg), trisdibencilidenacetona dipaladio (54 mg), diciclohexilfenilfosfina (41 mg) se disolvieron en tolueno (5 ml), se agitaron a temperatura ambiente y se añadió una solución 1,6M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (0,73 ml). La solución de reacción se calentó hasta 85°C y se agitó durante 9 horas. después, se enfrió en hielo y éter dietílico y se añadió una solución 1N de ácido clorhídrico. Después de agitar durante 10 minutos, se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (49) (27 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 1,68 (3H, s), 2,12 (1H, ddd, J = 14,8, 11,0 3,0 Hz), 2,38-2,47 (1H, m), 2,64-2,70 (1H, m), 2,78-2,82 (1H, m), 3,80 (2H, s a), 6,90 (1H, t, J = 2,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 7



La 1ª etapa: Una solución del compuesto (50) (38,93 g), (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (13,20 g) y ortotitanato de tetraetilo (67,76 g) en tetrahidrofurano (389 ml) se hizo reaccionar en calentamiento hasta reflujo durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico en porciones y los materiales

insolubles resultantes se retiraron por filtración. El filtrado se concentró y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (51) (30,52 g.) como un producto en bruto. RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (9H, s), 2,83 (3H, s), 7,55-7,65 (2H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz). La 2ª etapa: Gota a gota se añadió una solución de acetato de terc-butilo (22,99 g) en tetrahidrofurano (148 ml) a una solución 2,0M de diisopropilamida de litio/n-heptano/tetrahidrofurano (202,5 ml) enfriada en acetona/baño de hielo seco con agitación. Después de agitar durante 45 minutos, se añadió gota a gota una solución de triisopropóxido de clorotitanio (108,36 g) en tetrahidrofurano (342 ml) y se agitó durante 40 minutos. Se añadió gota a gota una solución del compuesto (51) (30,52 g) en tetrahidrofurano (342 ml) y se hizo reaccionar durante una hora. La solución de reacción se vertió en porciones en una solución acuosa de cloruro amónico con agitación en enfriamiento con hielo y los materiales insolubles resultantes se retiraron por filtración. Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (52) (27,40 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,30 (9H, s), 1,35 (9H, s), 1,65 (3H, s), 3,01 (1H, d, J = 16,5 Hz), 3,38 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,60 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J = 5,9, 2,7 Hz), 7,48-7,50 (2H, m).

La 3ª etapa: A una solución del compuesto (52) (22,40 g) en tetrahidrofurano (336 ml) agitada en un baño salino con hielo se añadió en porciones hidruro de litio aluminio (5,67 g) y se agitó durante 7 horas. Después de la adición de acetona, agua y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, los materiales insolubles se retiraron por filtración y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, dando el compuesto (53) (18,75 g) como un producto en bruto.

La 4ª etapa: A una solución del compuesto (53) (18,75 g) obtenido en la 3ª etapa en metanol (94 ml) agitada en enfriamiento con hielo se añadió una solución al 10% de HCl/metanol (94 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se alcalinizó mediante la adición de agua y carbonato potásico, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, dando el compuesto (54) (21,03 g) como un producto en bruto.

La 5ª etapa: A una solución del compuesto (54) (21,03 g) en N,N,N-dimetilformamida (210 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió imidazol (5,49 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (10,53 g) y la mezcla se agitó durante una hora. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (55) (20,12 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,04 (3H, s), -0,02 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,47 (3H, s), 1,95-2,15 (2H, m), 3,54-3,63 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 6,1, 2,6 Hz), 7,45-7,48 (2H, m).

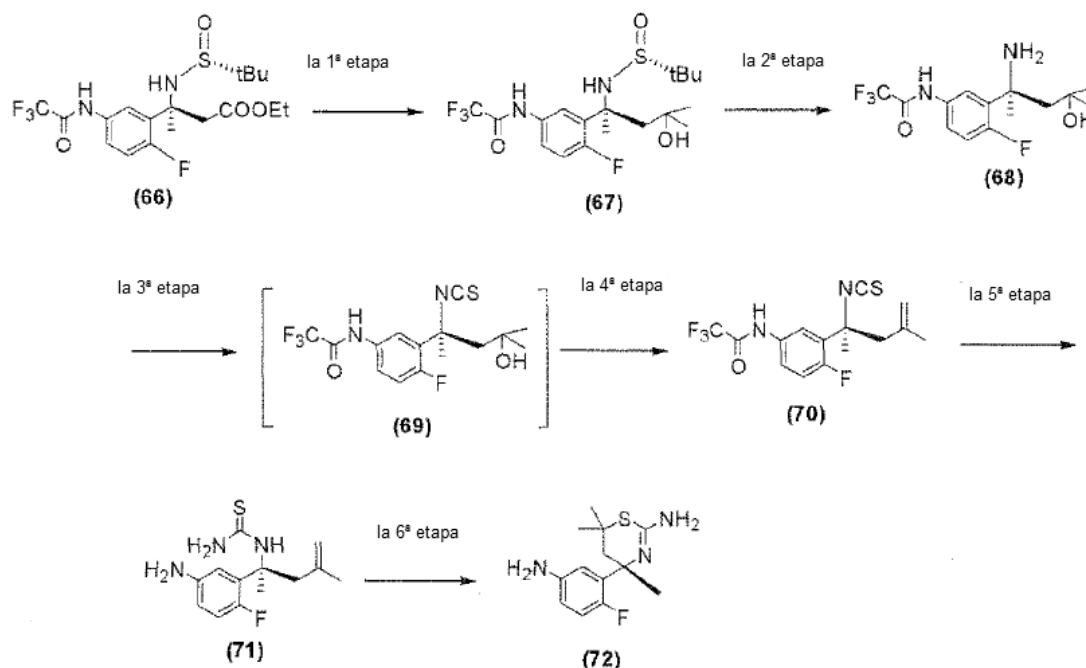
La 6ª etapa: Al compuesto (55) (10,06 g) se añadieron tolueno (66 ml) y agua (33 ml) y se agitó en enfriamiento con hielo. Tras la adición de de carbonato potásico (11,13 g), gota a gota se añadió tiosfogeno (2,86 ml). Después de reaccionar durante una hora se añadió agua, se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (56) (9,43 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : -0,03 (6H, s), 0,82 (9H, s), 1,80 (3H, s), 2,21-2,24 (1H, m), 2,44-2,48 (1H, m), 3,57 (1H, ddd, J = 12,0, 5,8, 4,8 Hz), 3,71 (1H, ddd, J = 12,0, 5,8, 4,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,48-7,58 (2H, m). La 7ª etapa: Al compuesto (56) (9,43 g) disuelto en tetrahidrofurano (94 ml) agitado a temperatura ambiente se añadió agua amónica al 28% (47 ml). Después de agitar durante 16 horas se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (57) (6,35 g.) como un producto en bruto.

La 8ª etapa: A una solución del compuesto (57) (6,35 g) obtenido en la 7ª etapa en tetrahidrofurano (127 ml) agitada en enfriamiento con hielo se añadió ácido acético (1,09 g) y una solución 1,0M de fluoruro de tetrabutilamonio/tetrahidrofurano (18,20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadieron agua y carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (58) (4,47 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,85 (3H, s), 2,27-2,31 (2H, m a), 3,73-3,83 (2H, m), 5,86 (2H, s a), 7,43 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, s a).

La 9ª etapa: al compuesto (58) (4,47 g) disuelto en diclorometano (89 ml) agitado en enfriamiento con hielo se añadió 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (2,16 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (59) (2,91 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (3H, s), 1,88 (1H, ddd, J = 13,9, 10,1, 3,8 Hz), 2,40 (1H, ddd, J = 13,9, 6,6, 3,8 Hz), 2,71 (1H, ddd, J = 13,9, 10,1, 3,8 Hz), 2,95 (1H, tt, J = 6,6, 3,8 Hz), 4,33 (2H, s a), 7,29 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,41-7,50 (1H, m).

La 10ª etapa: Una mezcla del compuesto (59) (2,91 g), dicarbonato de di-terc-butilo (5,52 g), 4-dimetilaminopiridina (0,12 g) y tetrahidrofurano (29 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (60) (1,23 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (23H, s), 1,60 (3H, s), 1,93 (1H, ddd, J = 13,8, 9,4, 3,9 Hz), 2,06 (1H, ddd, J = 13,8, 3,7, 1,8 Hz), 2,91 (1H, ddd, J = 12,7, 3,7, 1,9 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 12,9, 9,2, 3,7 Hz), 7,89 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,55-8,57

Ejemplo de referencia 9



La 1ª etapa: El compuesto (66) (4.72 g) derivado mediante un método convencional de un intermedio preparado del mismo modo que el compuesto (27) descrito anteriormente se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml) y gota a gota se añadió una solución en éter dietílico de bromuro de metilmagnesio (3M, 37 ml) con agitación en enfriamiento con hielo en una corriente de nitrógeno durante 12 minutos. Después de agitar durante 3 horas, gota a gota se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (190 ml), se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (67) (2,11 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0,75(3H, s), 1,09(3H, s), 1,21(9H, s), 1,79(3H, s), 2,06(1H, m), 2,29(1H, m), 4,97(1H, s), 6,57(1H, s), 7,17(1H, dd, $J = 8,7, 12,0\text{Hz}$), 7,48-7,53(1H, m), 7,99-8,03(1H, m), 11,26(1H, sa). La 2ª etapa: El compuesto (67) (2,11 g) se disolvió en metanol (7,8 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico-metanol (5-10%) (15,6 ml) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después, la solución de reacción se vertió en agua helada y acetato de etilo (100 ml), se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml), se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en n-hexano, dando el compuesto (68) (1,42g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0,65(3H, s), 1,10(3H, s), 1,43(3H, s), 1,85(1H, d, $J = 14,4\text{Hz}$), 2,17(1H, dd, $J = 1,5, 14,4\text{Hz}$), 7,12(1H, dd, $J = 2,7, 12,0\text{Hz}$), 7,60-7,64(1H, m), 7,90(1H, dd, $J = 2,7, 7,5\text{Hz}$), 11,35(1H, sa). La 3ª etapa: Al compuesto (68) (1,42 g) se añadieron tolueno (9,6 ml) y agua (4,8 ml) y se suspendió, se añadió carbonato potásico (2,13 g) con agitación en enfriamiento con hielo y 2 minutos después se añadió tiofosgeno (0,51 ml) de una vez y continuó la agitación. 40 minutos después se devolvió la temperatura a la temperatura ambiente. se añadió tolueno (40 ml) ay agua y se extrajo una hora después. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno, se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto (69) (2,02 g).

La 4ª etapa: Se añadió tetrahidrofurano (17 ml) a trifetilfosfina (1,735 g) y N-clorosuccinimida (833 mg), se suspendió en una corriente de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Gota a gota se añadió una solución en tetrahidrofurano (21 ml) del producto en bruto (69) (2,02 g) usando un embudo de goteo durante 2 minutos. Después de agitar durante 6 horas, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (70) (828 mg). RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,54(3H, s), 1,86(3H, s), 2,81(1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 2,92(1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 4,73(1H, s), 4,85(1H, m), 7,28-7,35(1H, m), 7,77-7,82(2H, m), 11,39(1H, sa).

La 5ª etapa: El compuesto (70) (828 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml), se añadió agua amónica concentrada (28%)(4 ml) con agitación en enfriamiento con hielo y la temperatura volvió a la temperatura ambiente después de agitar durante 5 minutos. Después de 25 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se

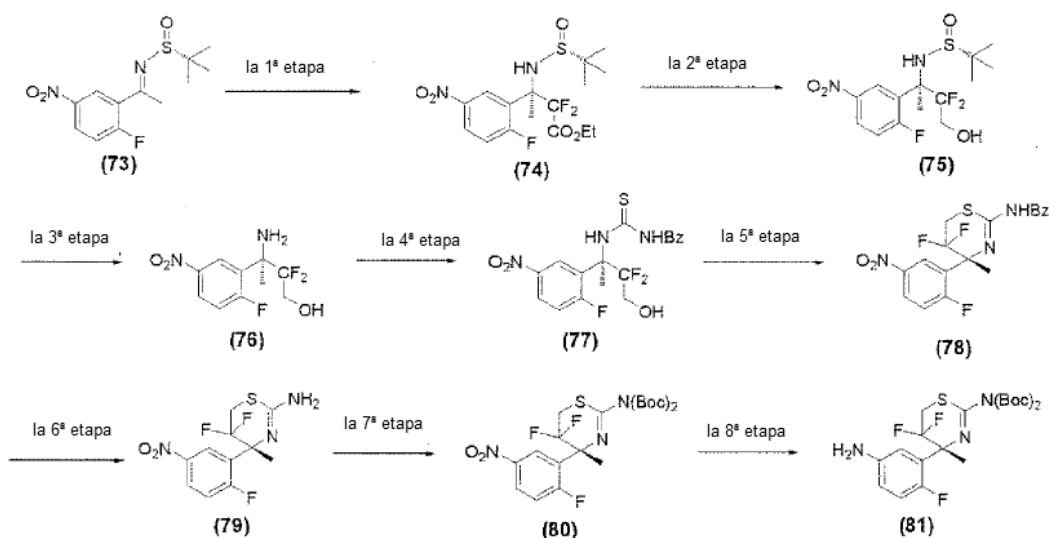
se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en en gel de sílice, dando un compuesto (71) (260 mg).

RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,47(3H, sa), 1,66(3H, sa), 2,58(1H, d, $J = 12,3\text{Hz}$), 4,71(1H, s), 4,87(3H, sa), 6,42(1H, sa), 6,51(1H, dd, $J = 2,7, 7,2\text{Hz}$), 6,75(2H, sa), 7,54(1H, sa).

La 6^a etapa: El compuesto (71) (245 mg) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (4,9 ml) enfriado y se agitó en enfriamiento con hielo durante dos horas. La solución de reacción se vertió en agua helada con agitación y se ajustó el pH a 2-3 mediante la adición de una solución acuosa 5N de hidróxido sódico. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa de carbonato potásico, y se extrajo en condiciones alcalinas. La capa alcalina se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera saturada (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (72) (101 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0,83(3H, s), 1,27(3H, s), 1,44(3H, s), 1,54(1H, d, $J = 14,1\text{Hz}$), 2,45(1H, d, $J = 14, 1\text{Hz}$), 4,79(2H, s), 5,89(2H, sa), 6,32-6,37(1H, m), 6,58(1H, dd, $J = 2,7, 7,2\text{Hz}$), 6,72(1H, dd, $J = 8,7, 12,3\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 10



La 1^a etapa: A una suspensión de polvo de cinc (392 mg) en tetrahydrofurano (4 ml) se añadió bromotri-fluoroacetato de etilo (0,77 ml) con agitación en una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos, se añadió bromocindifluoroacetato de etilo (0,29 ml), se agitó durante 30 minutos para preparar una solución de bromocindifluoroacetato de etilo. Esta solución se añadió a una solución del compuesto (73) en tetrahydrofurano (3 ml) en una corriente de nitrógeno y se agitó durante 8 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua amónica al 3% con agitación en enfriamiento con hielo, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (74) (696 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,17 (3H, t, $J = 7,2\text{ Hz}$), 1,18 (9H, s), 2,00 (3H, sa), 4,24 (2H, c, $J = 7,2\text{ Hz}$), 5,56 (1H, sa), 7,56 (dd, $J = 9,0, 11,7\text{ Hz}$), 8,36 (1H, m), 8,49 (1H, dd, $J = 3,0, 6,6\text{ Hz}$).

La 2^a etapa: El compuesto (74) (670 mg) se disolvió en tetrahydrofurano (6,7 ml) y se añadió borohidruro de litio (71 mg) en una corriente de nitrógeno con agitación en enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, a la mezcla de reacción se añadieron ácido acético (198 mg) y hielo, se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (75) (401 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,20(9H, s), 2,00 (3H, d, $J = 3,6\text{ Hz}$), 3,80 (1H, m), 4,00 (1H, m), 5,99 (1H, s), 6,34 (1H, t, $J = 5,7\text{ Hz}$), 7,53 (1H, dd, $J = 9,0, 12,0\text{ Hz}$), 8,31 (1H, m), 8,50 (1H, dd, $J = 2,7, 6,6\text{ Hz}$).

La 3^a etapa: El compuesto (75) (394 mg) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió HCl 4N/1,4-dioxano (1,35 ml) con agitación en enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se añadió agua helada y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se

alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa 2M de carbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (76) (293 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,62 (3H, d, $J = 2,7\text{ Hz}$), 2,62 (2H, sa), 3,65-3,83 (2H, m), 5,31 (1H, ta), 7,44 (1H, dd, $J = 9,0, 11,4\text{ Hz}$), 8,23 (1H, m), 8,59 (1H, dd, $J = 3,0, 6,9\text{ Hz}$).

La 4^a etapa: El compuesto (76) (266 mg) se disolvió en acetona (3 ml) y se añadió isotiocianato de benzoilo (164 mg) en una corriente de nitrógeno con agitación en enfriamiento con hielo. Después de agitar durante una hora, la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando un compuesto (77) (353 mg).

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 2,30 (3H, sa) 3,65-3,96 (2H, m), 5,90 (1H, ta), 7,42-7,68 (4H, m), 7,93-7,96 (2H, m), 8,17-8,33(2H, m), 11,42(1H, sa) 12,31 (1H, sa)

La 5^a etapa: El compuesto (77) (348 mg) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió 1-cloro-N,N-2-trimetil-1-propenilamina (131 mg) en una corriente de nitrógeno con agitación en enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 15 horas a temperatura ambiente se añadió agua helada y se neutralizó mediante la adición de carbonato potásico. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (78) (308 mg).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,89 (3H, d, J = 3,0 Hz), 3,17 (1H, ddd, J = 8,4, 10,2 13,2 Hz), 3,51 (1H, ddd, J = 6,0, 13,2, 19,2 Hz), 7,23 (1H, dd, J=9,0, 10,8 Hz), 7,49-7,64 (3H, m), 7,91 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,24 (1H, m), 8,43 (1H, dd, J = 3,0, 6,6 Hz), 8,57 (1H, a).

La 6^a etapa: El compuesto (78) (297 mg) se disolvió en etanol (4 ml), se añadieron agua (1,5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2,5 horas. A la solución de reacción se añadió agua, se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa 2M de carbonato potásico. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (79) (89 mg).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,85 (3H, d, J = 3,6 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 8,7, 10,5 12,9 Hz), 3,50 (1H, ddd, J = 5,4, 12,9 18,3 Hz), 4,51 (2H, sa) 7,19 (1H, dd, J = 9,0, 11,1 Hz), 8,20 (1H, ddd, J = 3,0, 6,9 9,0 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 3,0, 6,9 Hz).

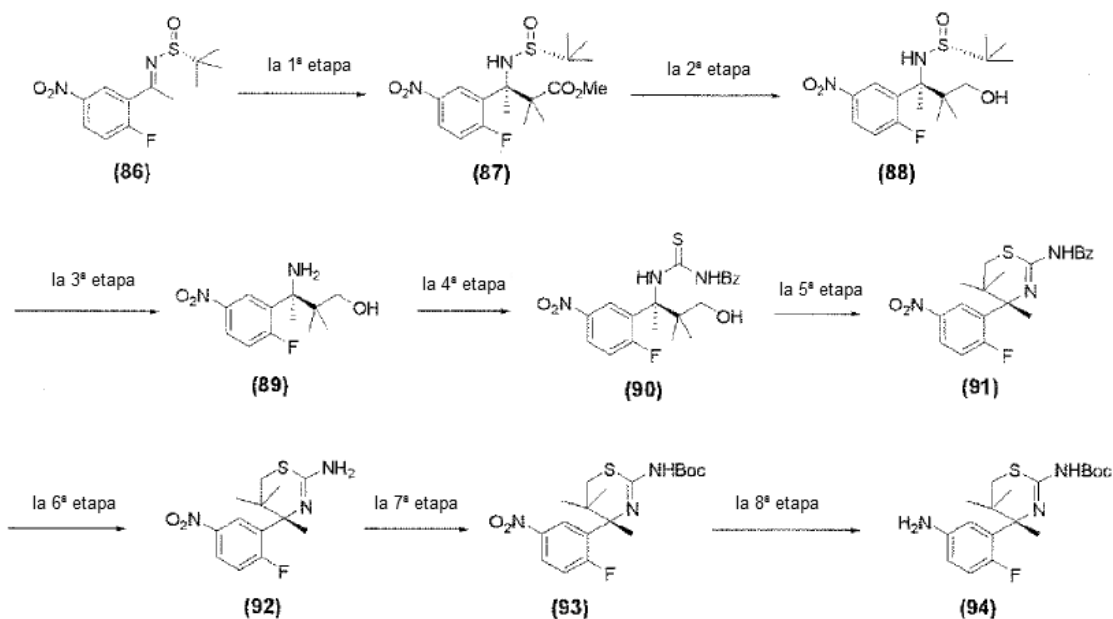
La 7^a etapa: El compuesto (79) (82 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadieron di-terc-butildicarbonato (176 mg) y 4-dimetilaminopiridina (4 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando un compuesto (80) (101 mg).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,56 (18H, S), 1,90 (3H, d, J = 3,6 Hz), 3,27 (1H, ddd, J = 6,6, 9,3 12,9 Hz), 3,69 (1H, ddd, J = 4,2, 12,9 17,4 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 9,0, 12,0 Hz), 8,24 (1H, ddd, J = 3,0, 9,0 12,0 Hz), 8,41 (1H, ddd, J = 2,4, 3,0 6,0 Hz).

La 8^a etapa: El compuesto (80) (4,76 g) se disolvió en metanol (70 ml), se añadió Pd-Cal 10% (que contiene 50% de agua) (2,38 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. El catalizador se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (81) (4,43 g).

RMN de ^1H (CDCl₃) δ : 1,54 (18H, S), 1,85 (3H, d, J = 2,4 Hz), 3,24 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,53 (2H, sa) 6,61 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 11



La 1^a etapa: Una solución de diisopropilamida de litio 2,0M/n-heptano/etilbenceno (182 ml) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona y gota a gota se añadió una solución de isobutirato de metilo (39) (27,17 g) en tetrahidrofurano (90 ml) con agitación. Después de agitar durante 40 minutos, gota a gota se añadió una solución de triisopropóxido de clorotitanio (97,07 g) en tetrahidrofurano (300 ml). Después de agitar 15 minutos, gota a gota se añadió una solución del compuesto (86) (25,39 g) en tetrahidrofurano (150 ml). Después de reaccionar durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en porciones en una solución acuosa de cloruro

amónico con agitación en enfriamiento con hielo y se filtraron los materiales insolubles formados. Se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando un compuesto (87) (23,98 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,12 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,35 (9H, s), 1,99 (3H, d, J = 5,8 Hz), 3,75 (3H, s), 5,65 (1H, s), 7,20 (0H, dd, J = 11,5, 8,9 Hz), 8,18-8,21 (1H, m), 8,45 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz).

La 2^a etapa: El compuesto (87) (391 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió borohidruro de litio (44 mg) en 3 minutos en una corriente de nitrógeno con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, se añadió adicionalmente borohidruro de litio (22 mg) y se continuó agitando. Después de agitar durante 2 horas, lentamente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción con agitación en enfriamiento con hielo, se extrajo con acetato de etilo 5 minutos después, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (88) (175 mg).

15 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,65 (3H, d, J = 1,8Hz), 0,93 (3H, s), 1,22 (9H, s), 1,93 (3H, d, J = 6,6Hz), 3,24 (1H, d, J = 8,4Hz), 3,74 (1H, d, J = 8,4Hz), 5,96 (1H, sa), 6,75 (1H, s), 7,47 (1H, dd, J = 9,0, 12,0Hz), 8,23 (1H, ddd, J = 3,0, 3,0 9,0Hz), 8,39 (1H, dd, J = 3,0, 6,9Hz).

La 3^a etapa: El compuesto (88) (331 mg) se disolvió en metanol (1,5 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-metanol (5-10%)(3 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas, el disolvente de la reacción se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo-metanol (9:1), se vertió en agua helada y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 ml), se extrajo se lavó con salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y se filtró el polvo obtenido mediante la adición de de n-hexano al sólido, dando un compuesto (89) (207 mg).

25 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,80 (6H, s), 1,59 (3H, d, J = 4,5Hz), 3,16 (1H, d, J = 10,8Hz), 7,38 (1H, dd, J = 9,0, 12,0Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 3,0, 3,0 9,0Hz), 8,64 (1H, dd, J = 3,0, 6,9Hz)

La 4^a etapa: El compuesto (89) (150 mg) se disolvió en acetona (3 ml) y se añadió isotiocianato de benzoílo (0,079 ml) en una corriente de nitrógeno con agitación en enfriamiento con hielo. Después de agitar durante 2 horas, El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (90) (236 mg). CLEM: 420 m/z[M+H]⁺

30 La 5^a etapa: El compuesto (90) (233 mg) se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió cloropropenilamina (0,081 ml) de una vez en una corriente de nitrógeno con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 23 horas, la solución de reacción

se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (91) (128 mg).

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,83 (3H, s), 1,12 (3H, s), 1,72 (3H, s), 2,69 (1H, d, J = 13,2Hz), 2,90-3,10(1H, m), 7,44-7,58 (4H, m), 8,00 (2H, d, J = 7,5Hz), 8,23-8,35 (2H, m), 10,75 (1H, sa).

La 6^a etapa: El compuesto (91) (20 mg) se suspendió en etanol al 99,5% (0,4 ml), se añadió ácido clorhídrico 6N (0,2 ml) y la mezcla se agitó en un baño de aceite calentado hasta 90°C. Después de agitar durante 17 horas, la solución de reacción se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato potásico. (pH 11), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (92) (14 mg).

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,72 (3H, s), 1,00 (3H, d, J = 3,6Hz), 1,54 (3H, d, J = 4,8Hz), 2,61 (1H, d, J = 12,3Hz), 3,09 (1H, d, J = 12,3Hz), 5,98 (2H, s), 7,41 (1H, dd, J=9,0,11.7Hz), 8,16-8,21 (1H, m), 8,42 (1H, dd, J = 3,0, 6,9Hz).

La 7^a etapa: El compuesto (92) (12 mg) se disolvió en diclorometano (0,1 ml) y se añadió una solución de di-terc-butilcarbonato-diclorometano (0,0966M, 1,2 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas, El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (93) (15 mg).

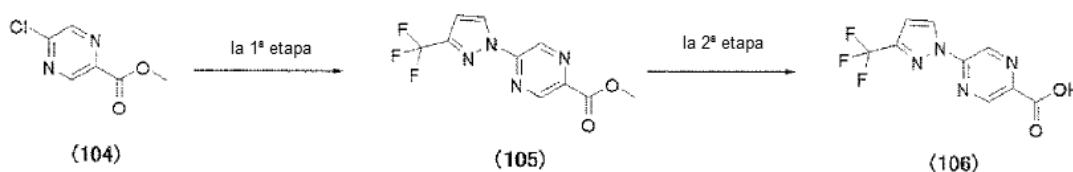
50 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,70 (3H, s), 1,02 (3H, s), 1,43 (9H, s), 1,56 (3H, sa), 2,61 (1H, d, J = 12,9Hz), 3,16 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 9,0, 11,4Hz), 8,20-8,24 (1H, m), 8,35 (1H, m), 9,87 (1H, sa).

La 8^a etapa: Al compuesto (93) (823 mg) se añadió metanol (4,1 ml), se suspendió y se añadió 10% de Pd-C (50% en húmedo) (412 mg). Se llevó a cabo una reducción catalítica a presión normal, y se añadió metanol (8,2 ml) cuando se precipitó un sólido y la reducción prosiguió adicionalmente. Después de 23 horas, el catalizador se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol caliente y se combinaron los lavados. El disolvente se evaporó a presión reducida y el polvo precipitado mediante la adición de de éter diisopropílico al residuo se filtró, dando un compuesto (94) (638 mg).

55 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,87 (3H, sa), 1,06 (3H, sa), 1,39 (9H, s), 1,57 (3H, sa), 2,66-2,72 (2H, m), 4,97 (2H, sa), 6,45-6,47 (2H, m), 6,78 (1H, m), 9,65 (1H, sa).

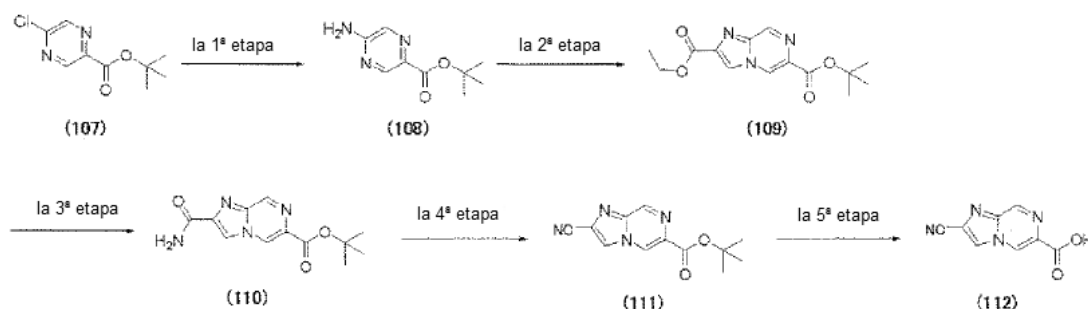
60

Ejemplo de referencia 12



La 1ª etapa: El 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (591 mg) se disolvió en dimetilformamida (7 ml), se añadieron carbonato potásico (601 mg) y el compuesto (104) (500 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante una adición de agua. Los materiales insolubles se filtraron y lavaron con éter diisopropílico. El sólido resultante se secó a presión reducida, dando el compuesto (105) (644 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,08 (3H, s), 6,81 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, s), 9,14 (1H, s), 9,45 (1H, s). La 2ª etapa: El compuesto (105) (640 mg) se añadió a un disolvente mixto de agua-metanol (6 ml, 1:1), se añadió hidróxido de litio (84 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 2N, los materiales insolubles se filtraron y lavaron con éter diisopropílico. El sólido resultante se secó a presión reducida, dando el compuesto (106) (343 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 7,20 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,93 (1H, s), 9,12 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Ejemplo de referencia 13



La 1ª etapa: Una mezcla del compuesto (107) (1000 mg), dioxano (2 ml), y agua amónica al 28% (2 ml) se agitó a 50°C durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (108) (476 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,63 (9H, s), 5,04 (2H, s a), 8,03 (1H, s), 8,69 (1H, s).

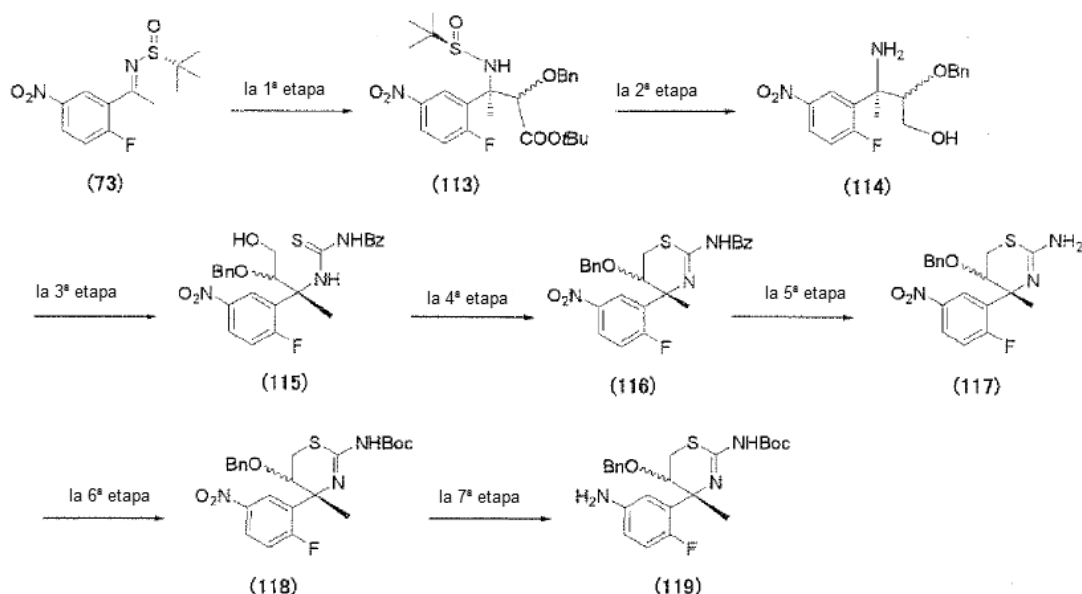
La 2ª etapa: Al compuesto (108) (475 mg) en dimetoxietano (4 ml) se añadió éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (1,582 mg) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se diluyó con éter diisopropílico, se filtraron los materiales insolubles, se lavaron con éter diisopropílico y hexano, y se secaron a presión reducida. El residuo se agitó en alcohol terc-butílico (7,5 ml) a 95°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (1,09) (709 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,66 (9H, s), 4,50 (2H, c, J = 7,1 Hz), 8,35 (1H, s), 8,89 (1H, s), 9,24 (1H, s). La 3ª etapa: Una mezcla del compuesto (09) (270 mg), dioxano (3 ml) y agua amónica al 28% (2,5 ml) se agitó en un frasco de presión a 50°C durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto (110) (249 mg).

RMN de ¹H del producto en bruto (CDCl₃) δ: 1,67 (9H, s), 5,79 (1H, s a), 8,35 (1H, s), 8,90 (1H, s), 9,15 (1H, s). La 4ª etapa: Se añadió cloruro de 2,2,2-tricloroacetilo (253 mg) a una mezcla del compuesto (10) (146 mg), trietilamina (282 mg) y dimetilaminopiridina (6,8 mg) en tetrahydrofurano (9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (111) (99 mg,) como un producto en bruto.

La 5ª etapa: El compuesto (111) (95 mg) se disolvió en cloroformo (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1330 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, dando un producto en bruto. El residuo se suspendió con acetato de etilo y éter diisopropílico y los materiales insolubles se filtraron y se lavaron con éter diisopropílico. El residuo se secó a presión reducida, dando una composición que incluye el compuesto (112).

Ejemplo de referencia 14



- La 1ª etapa: Gota a gota se añadió una solución de n-butil-litio/hexano 2,6M (9,38 ml) durante 10 minutos a diisopropilamina (2,75 g) disuelta en tetrahidrofurano (25 ml) en agitación en un baño de hielo seco/acetona. Después de agitar en un baño de hielo durante 10 minutos en un baño de hielo seco/acetona durante 10 minutos gota a gota se añadió α -benciloxiacetato de terc-butilo (5,21 g) disuelto en tetrahidrofurano (25 ml) durante 30 minutos. Después de agitar durante 40 minutos, gota a gota se añadió clorotitanioisopropóxido (6,60 g) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml). Después de agitar durante 30 minutos, gota a gota se añadió el compuesto (73) (2,68 g) disuelto en tetrahidrofurano (50 ml) durante 10 minutos y se agitó durante 90 minutos. Una suspensión de cloruro amónico (7,52 g) en tetrahidrofurano-agua (1: 1 40 ml) se agitó a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se añadió de una vez y se filtraron los materiales insolubles resultantes. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (56) (4,49 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,14 (3,6H, s), 1,22 (3,6H, s), 1,27(5,4H, s), 1,39(5,4H, s), 1,96(1,2H, s), 1,99 (1,8H, s), 4,31(0,4H, s), 4,34 (0,6H, d, J = 11,6Hz), 4,41(0,4H, d, J = 11,6Hz), 4,45 (0,6H, s), 4,56(0,4H, s), 4,68 (0,6H, d, J = 11,6Hz), 4,81(0,4H, d, J = 11,6Hz), 5,01 (0,6H, s), 7,06-7,38 (6H, m), 8,18 (0,6H, d, J = 8,8Hz), 8,24(0,4H, d, J = 9,1Hz), 8,42-8,47 (1H, m).
- La 2ª etapa: El compuesto (113) (4,49 g) se disolvió en ácido trifluoroacético (44 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 10% de ácido clorhídrico - metanol (44 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (22 ml) y gota a gota se añadió una solución 1M del complejo borano-tetrahidrofurano (44, ml) durante 15 minutos en enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió agua (50 ml) con agitación en enfriamiento con hielo, se agitó durante 15 minutos y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y carbonato potásico (16 g). Se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto obtenido (114) (3,27 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación. La 3ª etapa: Al compuesto (114) (3,27 g) en cloruro de metileno (16,5 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (1,41 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó con una cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (115) (3,14 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,14 (1,35H, s), 2,21 (1,65H, s), 3,73-4,07 (3H, m), 4,43 (0,55H d, J = 11,5 Hz), 4,63 (0,55H, d, J = 11,5Hz), 4,74 (0,45H, d, J = 11,5Hz), 4,78 (0,45H, d, J = 11,5Hz), 7,20-7,38 (4H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,56-7,63(1 H, m), 7,75-7,86 (2H, m), 8,08-8,17 (1H, m), 8,24-8,34 (1H, m), 8,91-9,01 (1H, m), 11,81 (0,55H, s), 11,90 (0,45H, s). La 4ª etapa: al compuesto (115) (3,14 g) en cloruro de metileno (15,5 ml) se añadió α -clorotetrametilenaminabenzoilo (1,67 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el pH se ajustó a más de 11 mediante la adición de agua (15 ml) y carbonato potásico. Se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (116) (2,66 g). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,58 (3bH, s), 1,81 (3aH, s), 2,76 (bH, dd, J = 13,4, 1,8Hz), 3,09 (bH, dd, J = 13,4, 6,1Hz), 3,15 (aH, dd, J = 13,8, 3,9Hz), 3,35 (aH, dd, J = 13,8, 1,8Hz), 4,21-4,25 (aH, m), 4,28 (aH, d, J = 12,4Hz), 4,33-4,38 (bH, m), 4,49-4,56 (a+bH, m), 4,73 (bH, d, J = 11,9Hz), 6,83-7,60 (10H, m), 7,91-8,23 (3H, m), 8,25-8,30 (bH, m), 8,74 (aH, m).
- La 5ª etapa: Se añadió hidrazina monohidrato (0,73 ml) al compuesto (116)(1,44 g) en etanol (7,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó

sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto obtenido (117) (1,14 g) se usó en la siguiente etapa sin purificación

La 6ª etapa: Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (1,65 g) en cloruro de metileno (5,5 ml) y 4-dimetilaminopiridina (37 mg) se añadieron al compuesto (117) (1,14 g) en cloruro de metileno (5,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (118) (1,52 g).

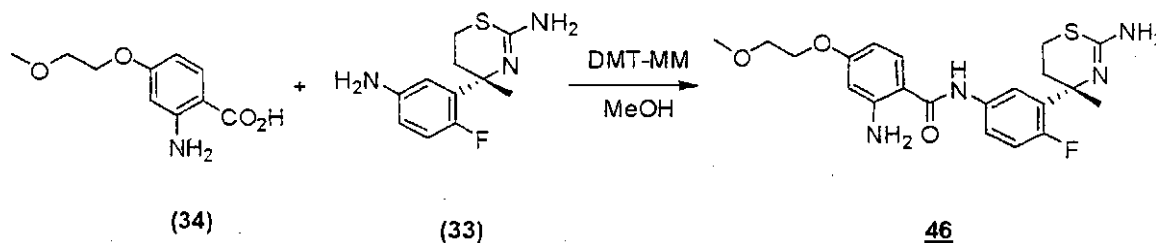
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,478(1H, s), 1,51 (9,9H, s), 1,53 (1,35H, s), 1,75 (1,65H, s), 3,01-3,49 (2H, m), 3,81-3,86 (0,55H, m), 4,07-4,09 (0,45H, m), 4,17 (0,45H, d, $J = 12,1\text{Hz}$), 4,25 (0,55H, d, $J = 11,6\text{Hz}$), 4,41 (0,45H, d, $J = 12,1\text{Hz}$), 4,49 (0,55H, d, $J = 11,6\text{Hz}$), 6,73-6,78 (1H, m), 6,94-7,23 (5H, m), 8,11-8,18 (1H, m), 8,22-8,27 (0,55H, m), 8,51-8,55 (0,45H, m).

La 7ª etapa: Se añadió 20% en peso/peso de hidróxido de paladio sobre carbono (40 mg) a una solución del compuesto

(118) (211,3 mg) en etanol (2 ml), se agitó en atmósfera de hidrógeno de 1 atm a temperatura ambiente durante 22 horas y se filtró través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (119) (149,1 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46(8,1H, s), 1,51 (9,9H, s), 1,54 (1,35H, s), 1,74 (1,65H, s), 2,91 (0,55H, d, $J = 12,9\text{Hz}$), 3,02 (0,55H, dd, $J = 12,9, 6,3\text{Hz}$), 3,15 (0,45H, dd, $J = 13,3, 3,0\text{Hz}$), 3,37-3,73 (2H, a), 3,43 (0,45H, d, $J = 13,3\text{Hz}$), 4,13-4,18(1 H, m), 4,22 (0,45H, d, $J = 11,9\text{Hz}$), 4,34 (0,45H, d, $J = 11,9\text{Hz}$), 4,49 (0,55H, d, $J = 11,6\text{Hz}$), 4,59 (0,55H, d, $J = 11,6\text{Hz}$), 6,45-6,61 (1H, m), 6,71-7,39 (7H, m).

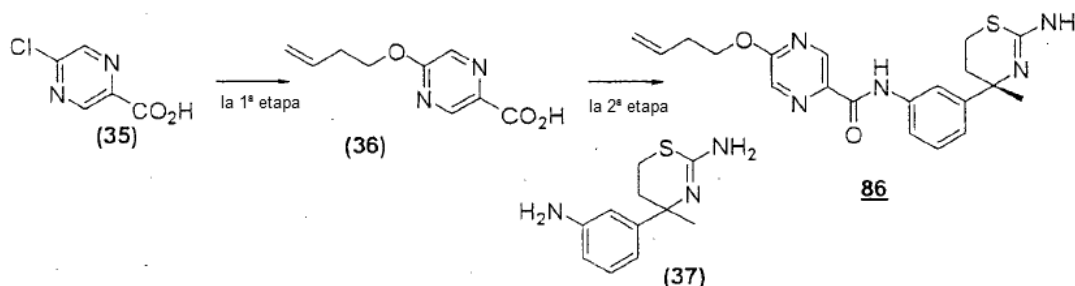
Ejemplo 1- Preparación del Compuesto 46 (Ejemplo de Referencia)



El compuesto (34) (125 mg) y DMT-MM (162 mg) se suspendieron en metanol (1,2 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos a y a ello se añadió el compuesto (33)(117 mg). Después de agitar durante 5 horas, el producto se aisló mediante cromatografía en capa fina en gel de sílice, dando el compuesto (46) (13,5 mg).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,47 (3H, s), 1,81 (1H, d, $J = 11,6\text{ Hz}$), 2,12 (1R, sa), 2,54-2,59 (1H, m), 2,97 (1H, sa), 3,28 (2H, d, 6,4 Hz), 3,52 (2H, d, 6,5 Hz), 3,88 (3H, s), 5,69 (2H, s), 7,09 (1H, dd, $J = 11,8, 6,8\text{ Hz}$), 7,50 (1H, s), 7,60 (1H, d, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,67 (1H, s), 10,06 (1H, s).

Ejemplo 2- Preparación del Compuesto 86 (Ejemplo de Referencia)

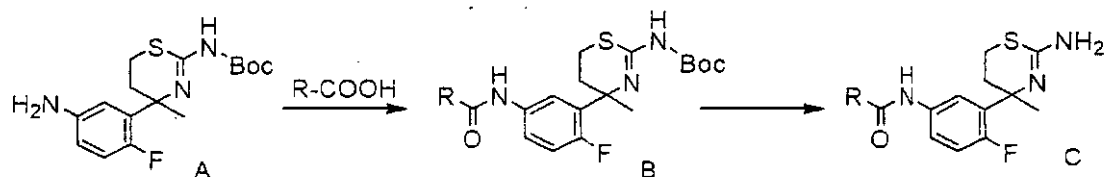


La 1ª etapa: Se añade hidruro sódico (302 mg) a DMF (3,0 ml) y alcohol 3-buteno (3,0 ml) en enfriamiento con hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,0 hora se añade el compuesto (35) (300 mg) y se agita en calentamiento a 65°C. Después de 7 horas, la solución de reacción se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2M y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió agua y se filtró, dando el compuesto (36) (87 mg, 23,7 %).

La 2ª etapa: El compuesto (36) (65,8 mg) y el compuesto (37) (50 mg) se disolvieron en metanol (2,0 ml), se añadió DMT-MM (93,7 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando cloroformo/metanol, dando el compuesto (86) (40 mg, 44,5 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,65 (3H, s), 2,03-2,09 (1H, m), 2,34-2,38 (1R, m), 2,51-2,61 (2H, m), 3,10-3,13 (1H, m), 3,57 (2H, t, $J = 4,4\text{ Hz}$), 4,45 (2H, t, $J = 6,4\text{ Hz}$), 5,13 (2H, dd, $J = 29,1, 13,9\text{ Hz}$), 5,83-5,92 (1H, m), 7,08 (1H, d, $J = 7,8\text{ Hz}$), 7,40 (1H, t, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 8,36 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,56 (1H, s).

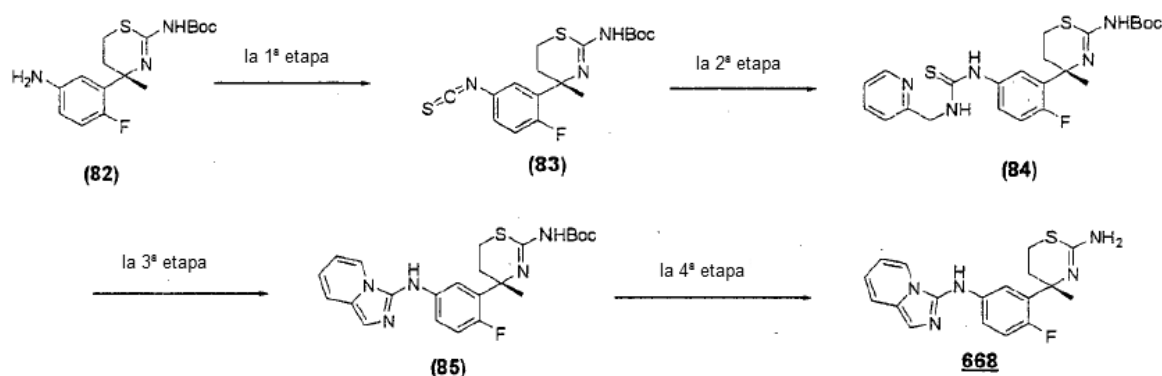
Ejemplo 3 (Ejemplo de Referencia)



- 5 Un ácido carboxílico, R-COOH correspondiente al compuesto objetivo (0,115 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (0,106 mmol) se disolvieron en metanol (0,4 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución del compuesto A (0,0884 mmol) en metanol (0,4 ml) y la mezcla se agitó durante 8 horas. El disolvente de reacción se concentró, se disolvió en acetato de etilo (1 ml) y dimetilsulfóxido (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (1 ml) y se agitó durante horas. La capa orgánica se separó y se concentró, dando un producto en bruto del compuesto B. Se añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió dimetilsulfóxido (0,4 ml) y el producto se purificó mediante CL/EM preparativa, dando el compuesto objetivo C.

Ejemplo 4- Preparación del Compuesto 668 (Ejemplo de Referencia)

15



20 La 1ª etapa: El compuesto (82) (506 mg) se disolvió en cloroformo (30,0 ml), se añadieron una solución acuosa (10,0 ml) de bicarbonato sódico (851 mg) y tiofosgeno (0,111 ml) y se agitó en enfriamiento con hielo durante 40 minutos. La capa orgánica se separó de la solución de reacción y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (83) (457 mg).

RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 1,44 (9H, s), 1,51 (3H, s), 1,60 (1H, s), 2,17 (1H, s), 2,68 (1H, s), 3,05 (1H, s), 7,30 (1H, t, J = 10,1 Hz), 7,42 (1H, s), 7,58 (1H, s).

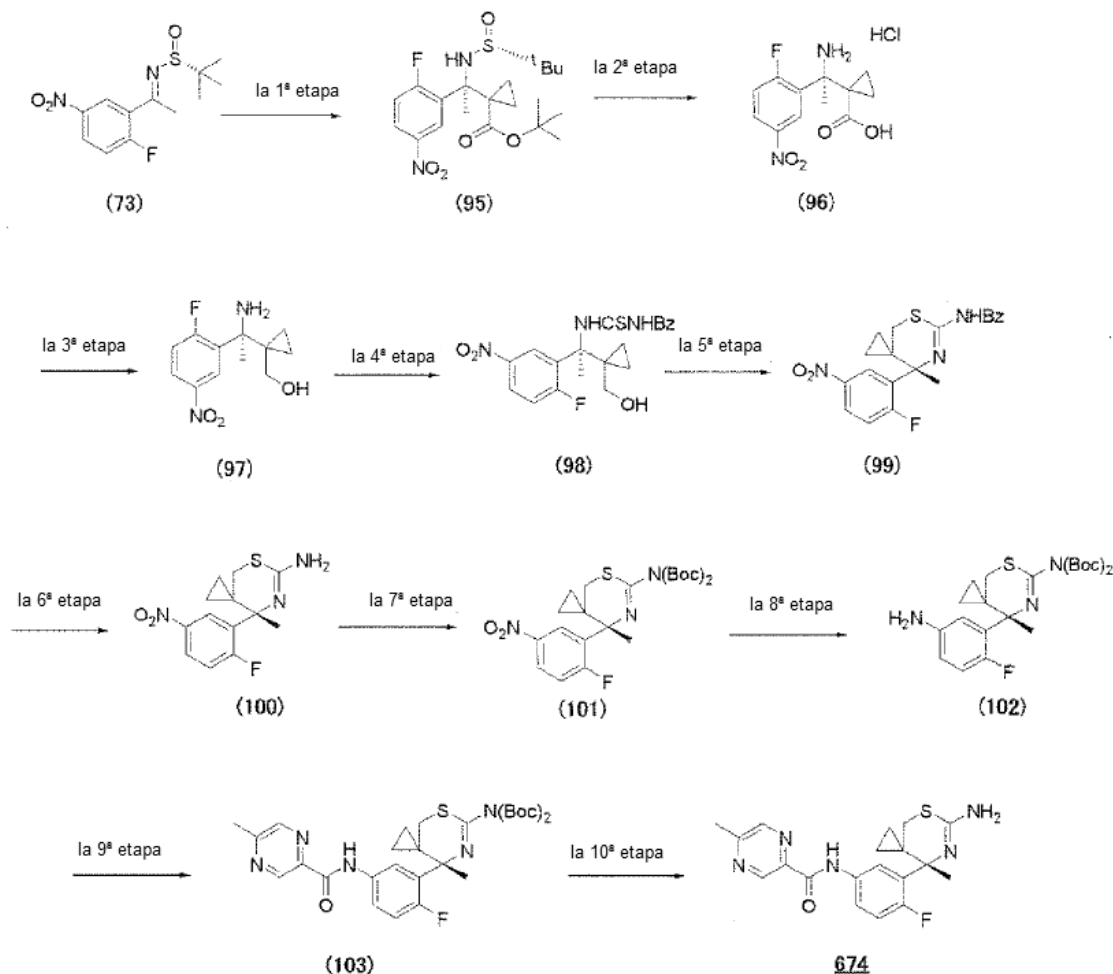
25 La 2ª etapa: El compuesto (83) (240 mg) se disolvió en cloruro de metileno (3,60 ml), se añadieron piridin-2-ilmetanamina (74,8 mg) y trietilamina (0,192 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La solución de reacción se lavó con agua destilada, la capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (84) (210 mg). RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 1,46 (9H, s), 1,65 (3H, s), 2,05 (2H, s), 2,57 (1H, s), 2,97 (1H, s), 4,86 (2H, s), 7,29 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,66 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,58 (1R, s), 9,96 (1H, s).

30 La 3ª etapa: El compuesto (84) (95,1 mg) se disolvió en tolueno (1,50 ml), se añadió dicitclohexilcarbodiimida (40,1 mg) y la mezcla se agitó en irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, dando el compuesto (85) (38,0 mg).

35 RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 1,40 (9H, s), 1,61 (3H, s), 1,94 (2H, s), 2,57 (1H, s), 2,88 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (1H, d, 8,6 Hz), 7,13 (2H, s), 7,29 (1H, s), 7,41 (1H, s, J = 9,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,85 (1H, s).

40 La 4ª etapa: El compuesto (85) (38,0 mg) se disolvió en cloroformo (0,50 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,00 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con una mezcla de cloroformo/metanol y se lavó con una solución acuosa de carbonato potásico y agua destilada. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico al residuo y el polvo precipitado se filtró, dando el compuesto (668) (9,39 mg). RMN de ^1H (DMSO-d₆) δ : 1,58 (3H, s), 1,90 (1H, s), 2,44 (1H, s), 2,62 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,06 (1H, s), 6,57 (2H, td, J = 15,0, 6,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 12,1, 10,6 Hz), 7,15 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,7, 3,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,85 (1H, s).

Ejemplo 5- Preparación del Compuesto 674 (Ejemplo de Referencia)



La 1ª etapa: Una solución de diisopropilamida de litio/n-heptano/etilbenceno (172 ml) en tetrahidrofurano (280 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y una solución de ciclopropancarboxilato de terc-butilo (36,6 g) en tetrahidrofurano

(60 ml) se añadió gota a gota con agitación. Después de agitar durante una hora, gota a gota se añadió una solución de triisopropóxido de clorotitanio (92 g) en tetrahidrofurano (190 ml), se agitó durante 10 minutos y gota a gota se añadió una solución del compuesto (73) (24,56 g) en tetrahidrofurano (120 ml). Después de reaccionar durante 2 horas, la solución de reacción se añadió en porciones en una solución acuosa de cloruro amónico con agitación en enfriamiento con hielo y se filtraron los materiales insolubles precipitados. Se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (95) (15,49 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,16-1,19 (2H,m), 1,24 (9H, s), 1,28-1,32 (28 m), 1,36 (9H, s), 1,46 (3H, s), 1,50-1,55 (2H, m), 1,64-1,72 (2H, m), 5,45 (1H, s), 7,11-7,16 (1H, m), 8,11-8,16 (1H, m), 8,67 (1H, dd, J = 6,9, 2,9 Hz). La 2ª etapa: Al compuesto (95) (2,48 g) se añadió ácido clorhídrico/acetato de etilo 2,0M (30 ml) y se agitó a 65 °C durante 5,5 horas. Se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró, dando un producto en bruto del compuesto (96) (1,66 g).

La 3ª etapa: Una solución del compuesto (96) (1,66 g) en tetrahidrofurano (8,3 ml) se agitó en enfriamiento con hielo y se añadió una solución de borano/tetrahidrofurano 1M (21,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 45 minutos. Se añadieron hielo y bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando un producto en bruto del compuesto (97) (1,36 g).

La 4ª etapa: Se añadió una solución del compuesto (97) (1,36 g) en acetona (20 ml) se agitó en enfriamiento con hielo, se añadió una solución de isotiocianato de benzoilo (0,92 g) en acetona (6 ml) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Después de la adición de agua, se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (98) (1,68 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,67-0,73 (3H, m), 0,84-0,88 (1H, m), 1,73 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,29 (3H, d, J = 2,0 Hz), 3,44 (1H, dd, J = 12,2, 5,1 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 12,2, 5,1 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 11,0, 9,0 Hz), 7,52 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,87 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, ddd, J = 9,0, 3,9, 2,9 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 6,8, 2,9 Hz), 8,82

(1H, s), 11,75 (1H, s).

La 5ª etapa: El compuesto (98) (1,68 g) se disolvió en diclorometano (17 ml), se agitó en enfriamiento con hielo y se añadió 1- cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,60 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora se añadió agua, se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (99) (1,34 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,77-0,82 (1H, m), 0,95-1,07 (2H, m), 1,38-1,40 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 1,1 Hz), 2,25 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,05 (1H, d, J = 13,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 10,8, 8,9 Hz), 7,40-7,54 (3H, m), 8,18-8,27 (3H, m), 8,36 (1H, dd, J = 6,7, 2,7 Hz).

La 6ª etapa: Se añadió hidrazina monohidrato (0,38 g) a una solución del compuesto (99) (1,00 g) en etanol (10 ml) en agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, se agitó en calentamiento a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (100) (0,69 g,) como un producto en bruto.

La 7ª etapa: Una mezcla del compuesto (100) (0,91 g), di-terc-butildicarbonato (1,55 g), 4-dimetilaminopiridina (0,04 g) y tetrahidrofurano (9,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos. Se añadió agua, se extrajo la solución de reacción con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (101) (1,28 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,37-0,41 (1H, m), 0,50-0,54 (1H, m), 0,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,56 (18H, s), 1,78 (3H, d, J = 4,0 Hz), 2,35 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 12,7, 1,8 Hz), 7,12-7,21 (1H, m), 8,15 (1H, ddd, J = 8,9, 3,9, 3,0 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 6,7, 3,0 Hz).

La 8ª etapa: El compuesto (101) (1,28 g) se disolvió en acetato de etilo (13 ml), se añadió 10% Pd-C (0,64 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y 30 minutos. Se filtraron los materiales insolubles, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (102) (1,07 g).

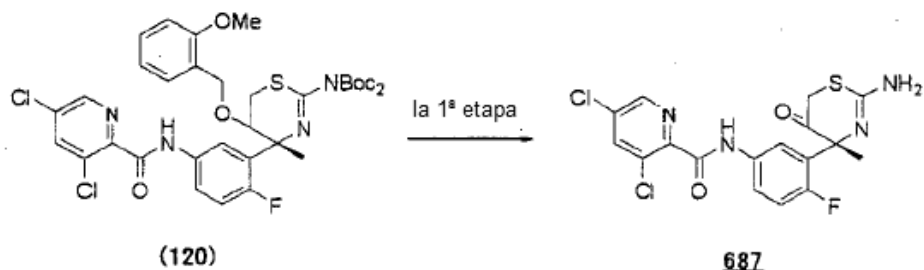
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,51-0,58 (2H, m), 0,81-0,86 (2H, m), 1,54 (18H, s), 1,64 (3H, d, J = 3,0 Hz), 2,60 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,08 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,50 (2H, s), 6,51 (1H, ddd, J = 8,6, 3,7, 3,0 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,18-7,21 (1H, m).

La 9ª etapa: Una solución de ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (59 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se agitó en enfriamiento con hielo, y se añadieron 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo(4,5-b)piridinio-3-óxido hexafluorofosfato (196 mg) y trietilamina (61 mg) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución del compuesto (102) (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (103) (170 mg).

La 10ª etapa: El compuesto (103) (170 mg) se disolvió en diclorometano (0,75 ml), se agitó en enfriamiento con hielo, se añadió ácido trifluoroacético (0,75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, se añadió agua helada, se añadió carbonato potásico con agitación en enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió éter/hexano al residuo. El sólido precipitado se filtró, dando el compuesto (674) (104 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,53-0,59 (1H, m), 0,65-0,72 (1H, m), 0,85-0,91 (1H, m), 1,14-1,17 (1H, m), 1,47 (3H d, J = 2,0 Hz), 2,46 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,69 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 12,1, 1,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,5, 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 6,8, 2,8 Hz), 7,94 (1H ddd, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,36 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,60 (1H, s).

Ejemplo 6- Preparación del Compuesto 687 (Ejemplo de Referencia)

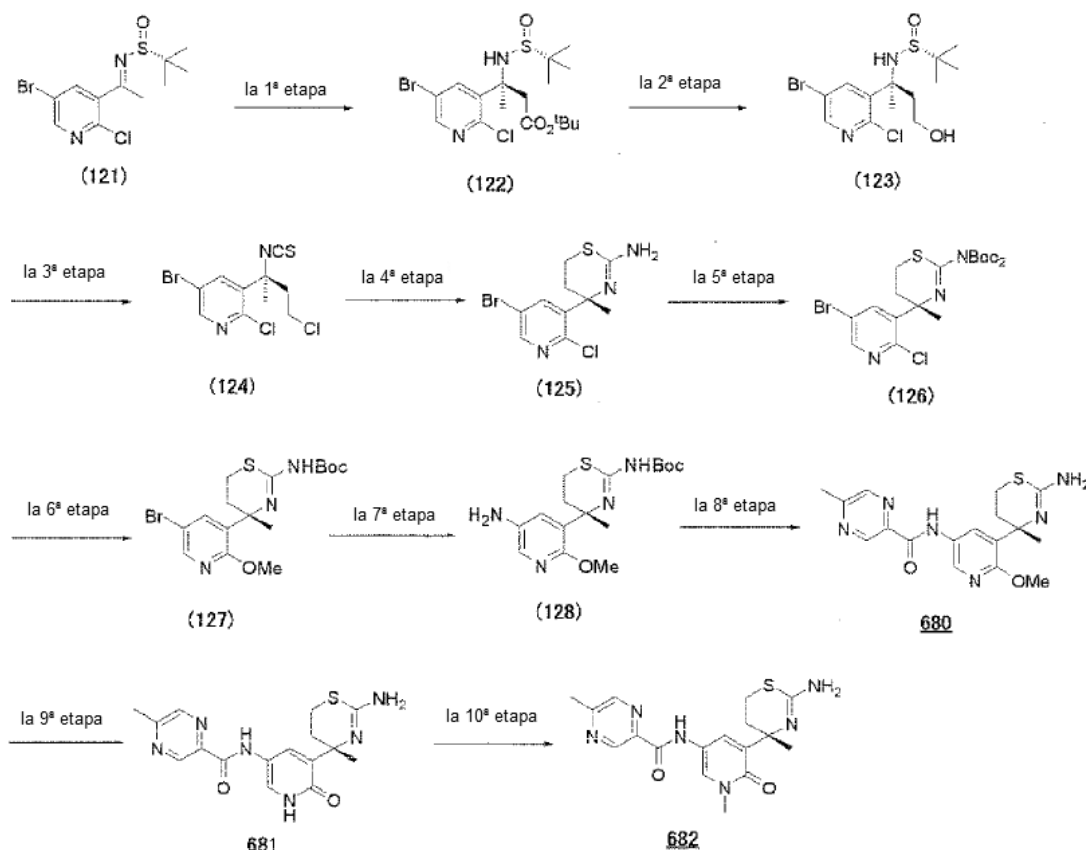


La 1ª etapa: Se añadió diclorometano-ácido trifluoroacético (1: 1 1 ml) al compuesto (120) (49 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió dimetilsulfóxido-anhídrido acético (1:1, 1 ml), se agitó a 50 °C durante 1,5 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico (1M, 0,5 ml) al residuo y se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió

una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice. Se añadió una mezcla de cloroformo-éter dietílico-acetato de etilo y el sólido precipitado se filtró, dando el compuesto 687 (17 mg)

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,78 (3H, s), 3,52 (1H, d, J = 15,1Hz), 3,73 (1H, d, 15,1Hz), 7,06 (1H, dd, J = 10,4, 8,6Hz), 7,73 (1H, dd, J = 6,6, 1,3Hz), 7,82-7,86 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 1,3Hz), 8,48 (1H, d, J = 1,3Hz), 9,79 (1H s).

Ejemplo 7- Preparación del Compuesto 680, 681 y 682



10 La 1^a etapa: En una atmósfera de nitrógeno se añadieron diisopropilamina (20,3 ml) y tetrahidrofurano (83,5 ml) y se enfriaron hasta -60°C en un baño de acetona/hielo seco y gota a gota se añadió una solución 1,63M de n-butil-litio/n-hexano mientras se continúa la agitación hasta que la temperatura se elevó hasta 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la solución de reacción se enfrió hasta -60 °C en un baño de acetona/hielo seco y gota a gota se añadió una solución de acetato de terc-butilo (16,8 ml) en tetrahidrofurano (22,2 ml) con agitación. Después de agitar durante 45 minutos, gota a gota se añadió una solución del compuesto (121) (11,1 g) en tetrahidrofurano (22,2 ml). Después de 2,5 horas, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) se agitó en enfriamiento con hielo y la solución de reacción se vertió en porciones, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (122) (8,83 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,32 (17H, s), 1,93 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,66 (1H, d, J = 16,2 Hz), 5,50 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,36 (1H, s).

15 La 2^a etapa: Hidruro de aluminio - litio (0,76 g) y tetrahidrofurano (15 ml) se enfriaron en un baño de sal con hielo en una atmósfera de nitrógeno y gota a gota se añadió una solución del compuesto (122) (3,03 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con agitación. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió acetona (4 ml). se filtraron los materiales insolubles, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (123) (2,30 g,) como un producto en bruto. EM: 385 m/z[M+H]⁺

20 La 3^a etapa: Al compuesto (123) (2,2 g) se añadió 10% de ácido clorhídrico/metanol 2,0M (30 ml) y se agitó a 65 °C durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, El residuo se basificó con una solución acuosa 2,0M de carbonato potásico y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron tolueno (30 ml) y agua (15 ml) al producto en bruto resultante (2,25 g), se enfrió en un baño de hielo y se añadieron carbonato potásico (1,58 g) y tiosfogeno (0,656 ml) con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la solución de reacción se extrajo con tolueno, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato

magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadieron tolueno (30 ml), cloruro de tionilo (1,25 ml) y N,N-dimetilformamida (0,044 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó en calentamiento a 80 °C durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió agua helada, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato

5 magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (124) (1,26 g).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,56 (3H, s), 2,54-2,64 (1H, m), 3,07-3,17 (1H, m), 3,29-3,38 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,4 Hz).

10 La 4^a etapa: Al compuesto (124) (1,26 g) se añadieron tetrahydrofurano (12,6 ml) y 28% de agua amónica (6,3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (125) (1,13 g.) como un producto en bruto.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,70 (3H, s), 2,15-2,21 (1H, m), 2,52-2,58 (1H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 4,44 (2H, s a), 8,12 (1H, s), 8,34 (1H, s).

15 La 5^a etapa: Al compuesto (125) (1,13 g) se añadieron tetrahydrofurano (11,3 ml) y di-terc-butildicarbonato (0,89 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron di-terc-butildicarbonato (1,13 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,086 g) y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (126) (1,59 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,53 (18H, s), 1,73 (3H, s), 1,90-1,97 (1H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,3 Hz).

20 La 6^a etapa: Al compuesto (126) (2,00 g) se añadió N,N-dimetilformamida (40 ml) en una corriente de nitrógeno, se enfrió en un baño de hielo con agitación y se añadió metóxido sódico (2,074 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la solución de reacción se calentó hasta 60°C y se agitó durante 2 horas. Se enfrió en un baño de hielo, se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 2M de carbonato potásico y salmuera. y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (127) (1,69 g).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,70 (3H, s), 1,96-2,03 (1H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 2,80-2,85 (1H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,62 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 1,5 Hz).

30 La 7^a etapa: El compuesto (127) (1,571 g), trisdibencilidenacetoadipaladio (0,414 g) y butinil-1-adamantil-fosfina (0,324 g) se disolvieron en tolueno en una corriente de nitrógeno, y se añadió una solución 1,6M de hexametilendiisilazida de litio/tetrahydrofurano (5,66 ml) a temperatura ambiente con agitación. La solución de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 3 horas. Después se añadieron éter dietílico y ácido clorhídrico 1N con agitación en enfriamiento con hielo Después de agitar durante 5 minutos, se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (128) (1,55 g).

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,52 (9H, s), 1,72 (3H, s), 1,86-1,93 (1H, m), 2,02 (2H, s), 2,52-2,59 (1H, m), 2,74-2,79 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz).

40 La 8^a etapa: El compuesto (128) (0,20 g), ácido 5-metilpiridin-2-carboxílico (0,10 g) y O-(7-azabenzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) (0,28 g) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió trietilamina (0,119 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 horas. Se añadió una solución acuosa 2M de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en cloroformo (4,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se basificó mediante la adición de una solución acuosa 2,0M de carbonato potásico, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (680) (0,096 g).

50 RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,47 (3H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 2,34-2,39 (1H, m), 2,48-2,53 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,89-2,96 (1H, m), 3,90 (3H, s), 5,86 (2H, s a), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,69 (1H, s), 9,14 (1H s), 10,69 (1H, s).

55 La 9^a etapa: El compuesto (680) (0,096 g) y yoduro sódico (0,193 g) se disolvieron en acetonitrilo (5,0 ml), se añadió cloruro de trimetilsililo (0,164 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadieron yoduro sódico (0,193 g) y sililcloruro de trimetilo (0,164 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 12 horas. Una solución acuosa 2M de carbonato potásico se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando el compuesto (681) (0,073 g.) como un producto en bruto.

60 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,52 (3H, s), 1,80-1,85 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,64-2,69 (2H, m), 2,96-3,01 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67 (1H, s), 9,10 (1H, s), 10,58 (1H, s).

65 La 10^a etapa: El compuesto (681) (0,031 g) se disolvió en tetrahydrofurano (2,0 ml), se añadió di-terc-butildicarbonato (0,030

ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió adicionalmente di-terc-butildicarbonato (0,030 ml) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 2,0 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se añadió carbonato potásico (23,9 mg). Una solución de yoduro de metilo (12,2 mg) en N, N-dimetilformamida (0,5

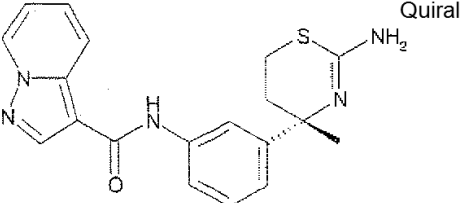
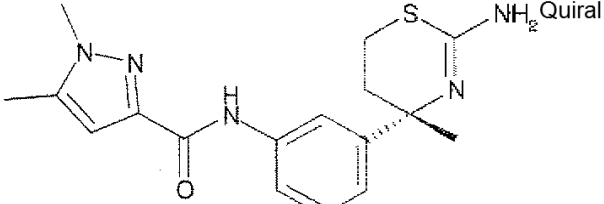
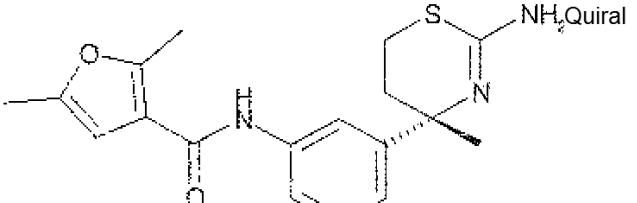
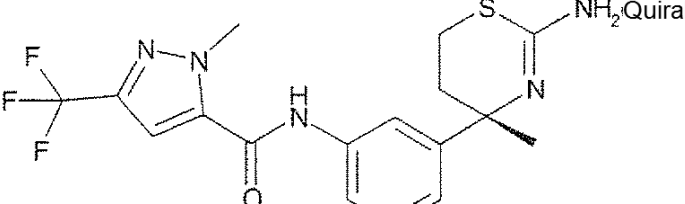
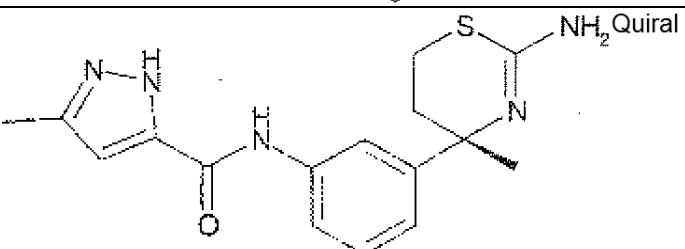
ml) se añadió con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió yoduro de metilo (11,05 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió salmuera, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en cloroformo (2,0 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa 2,0M de carbonato potásico, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto (682) (4,2 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,46 (3H, s), 1,95-2,01 (1H, m), 2,33-2,39 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,64-2,69 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,92-2,98 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,94-7,95 (1H, m), 8,67 (1H, s), 9,09 (1H, s), 10,57 (1H, s).

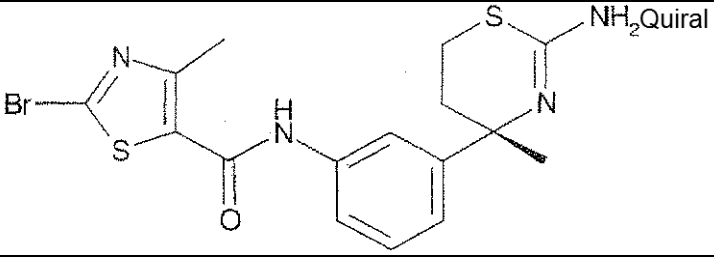
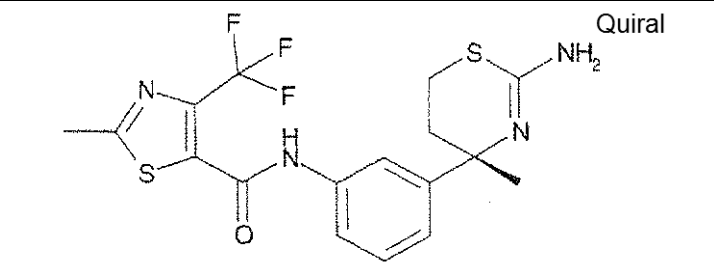
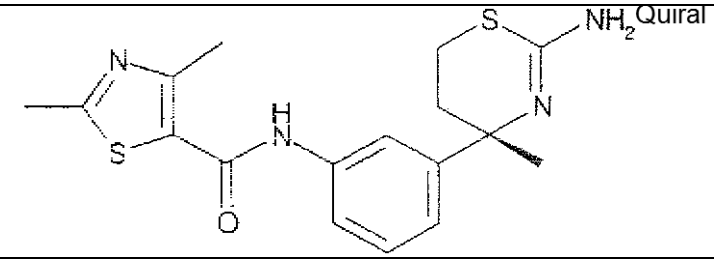
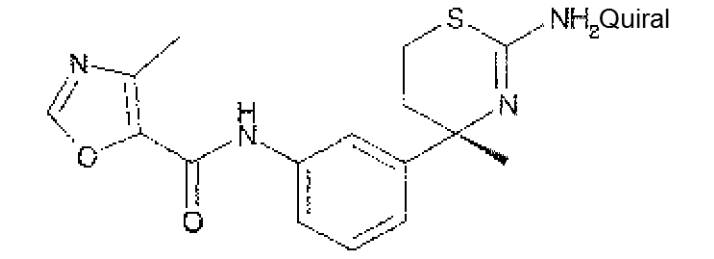
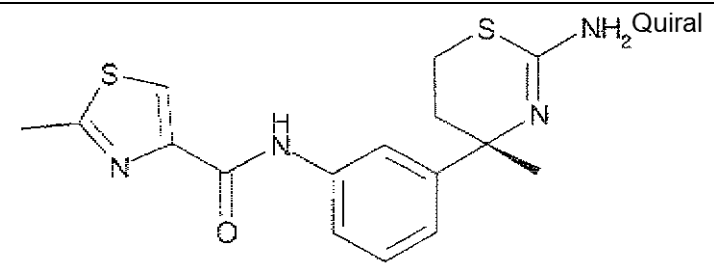
Los otros compuestos se preparan del mismo modo. Las estructuras químicas y constantes físicas se muestran a continuación.

Los compuestos con los números 1 a 151, 153 a 460, 462 463 a 465, 467 a 472, 475 477 481 483 484 488 a 492, 494 a 496, 498 a 500, 502 503 505 a 513, 517 a 525, 527 a 546, 553 554 559 563 565 a 567, 569 a 571, 573 576 a 580, 585 587 588 600 a 603, 605 a 610, 617 a 622, 644 645 647 a 652, 660 a 676, 683 684 687 689 690 692 a 698, 701 y 702 son Ejemplos de Referencia.

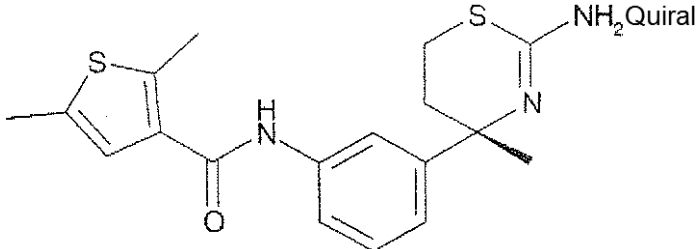
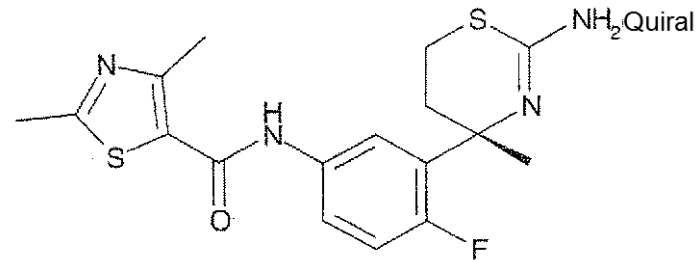
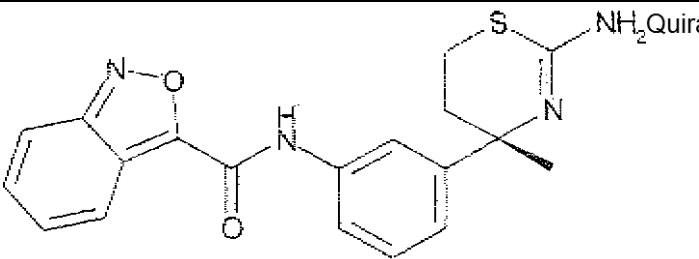
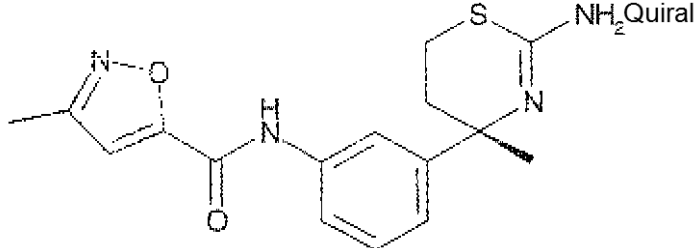
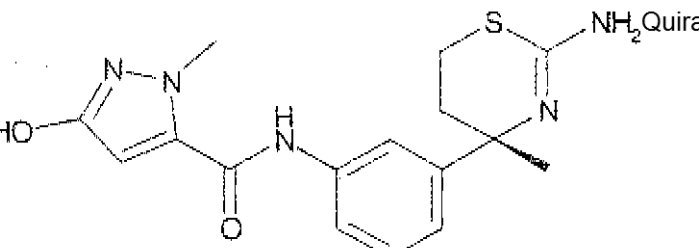
[Tabla 1]

Nº de Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

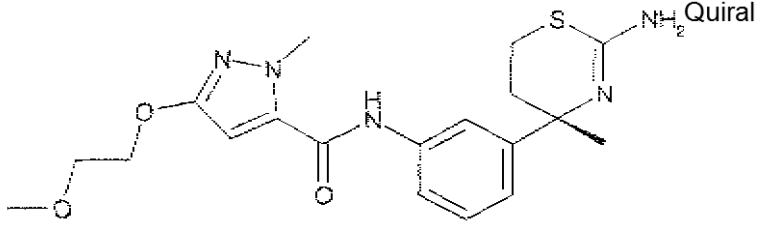
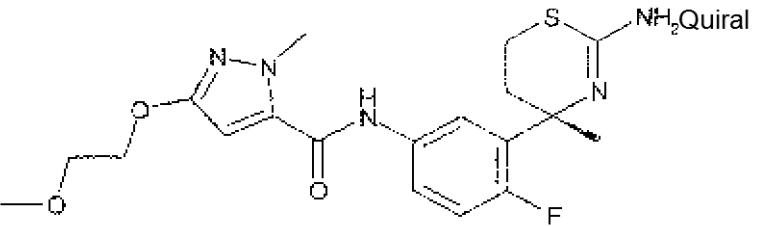
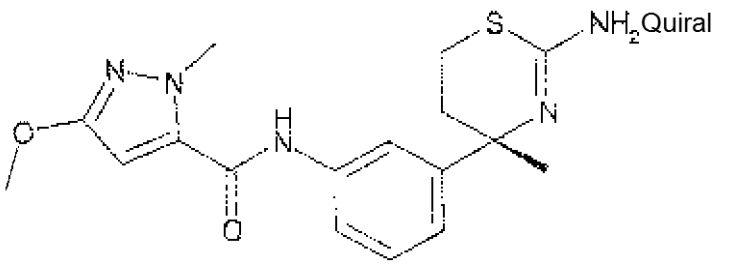
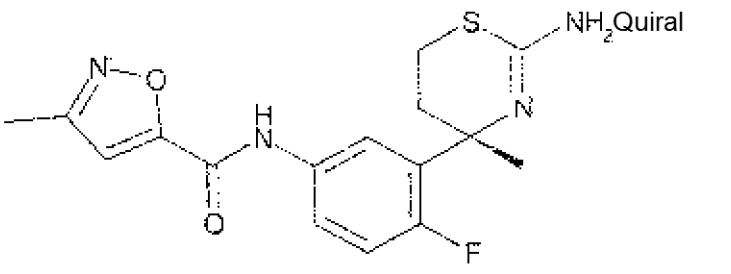
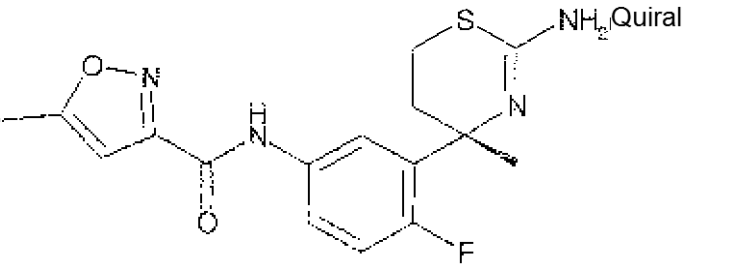
[Tabla 2]

N° de Compuesto	Estructura
6	
7	
8	
9	
10	

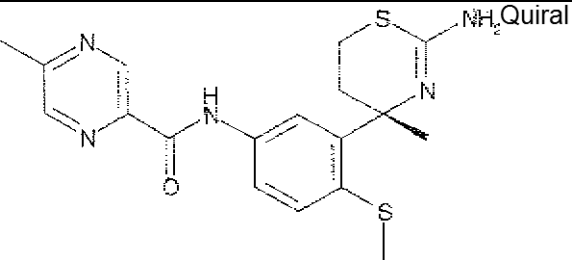
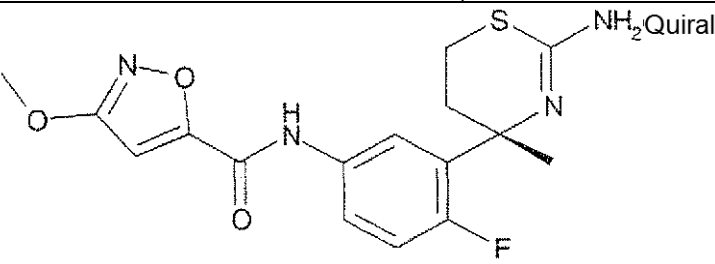
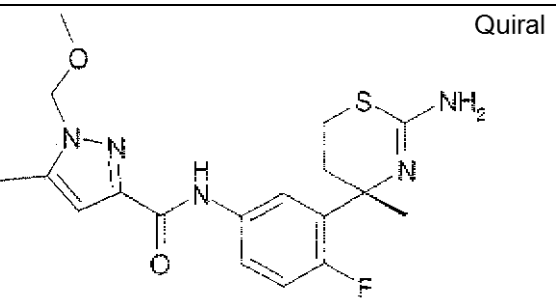
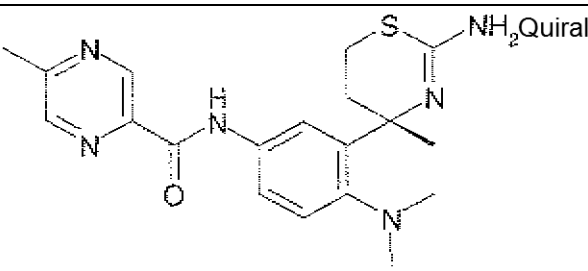
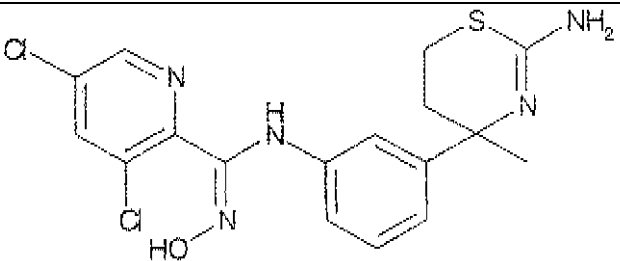
[Tabla 3]

Nº de Compuesto	Estructura
11	
12	
13	
14	
15	

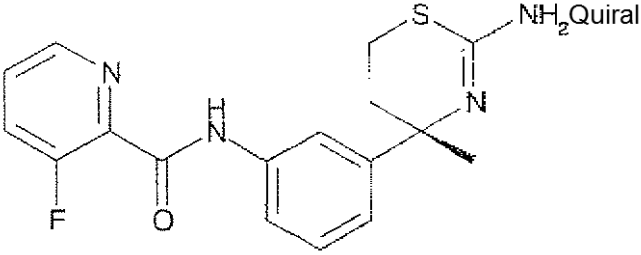
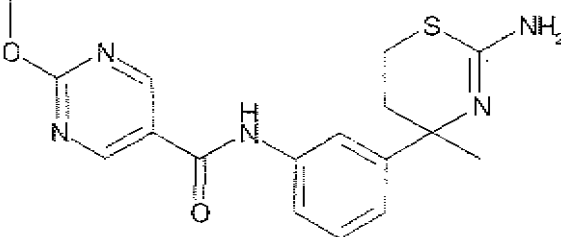
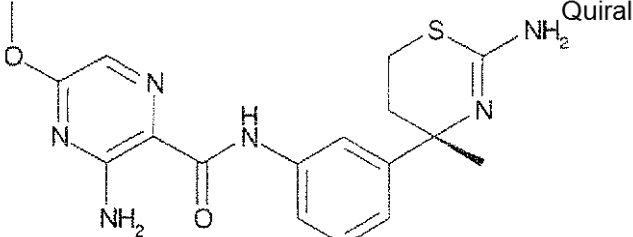
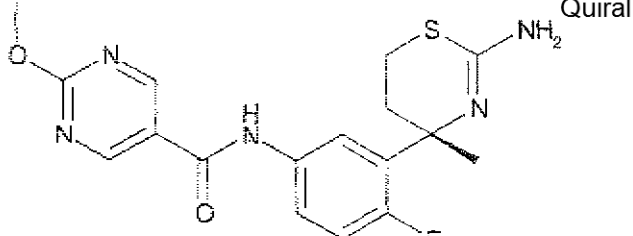
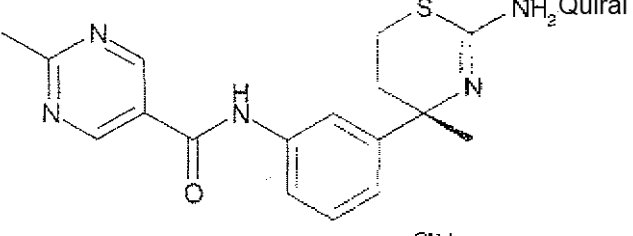
[Tabla 4]

N° de Compuesto	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	

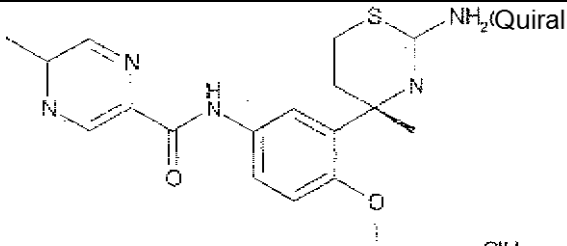
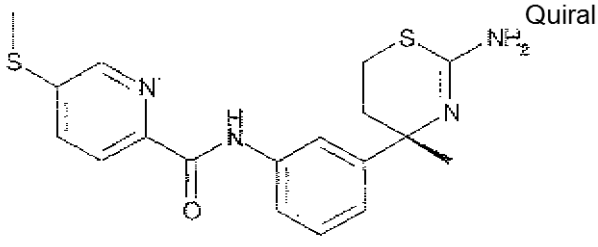
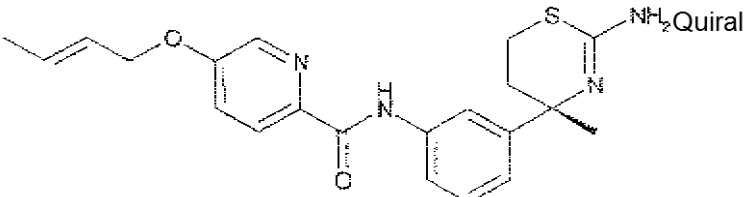
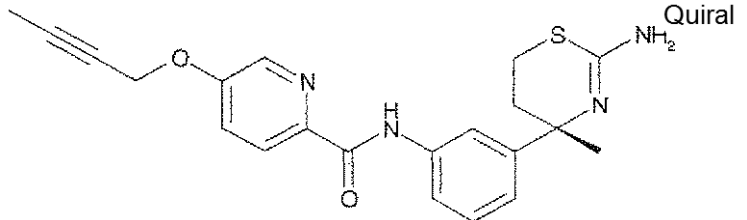
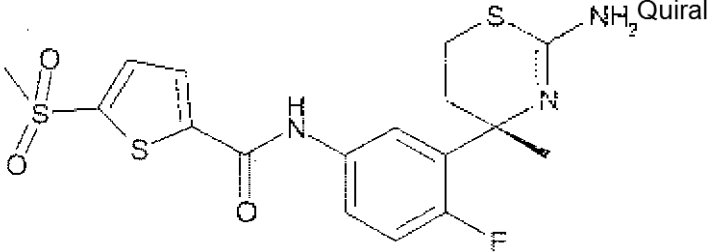
[Tabla 5]

N° de Compuesto	Estructura
21	
22	
23	
24	
26	

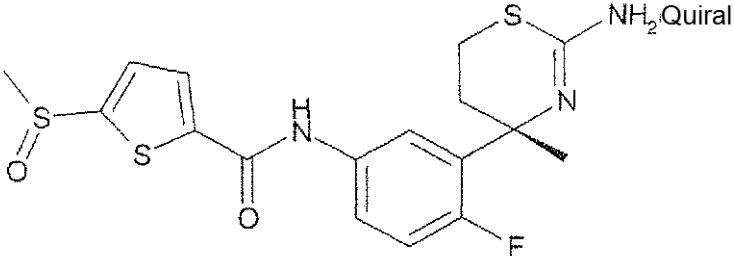
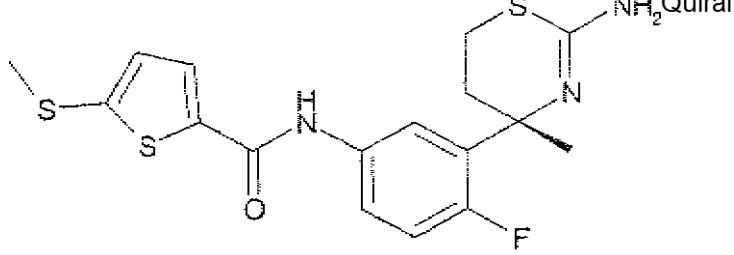
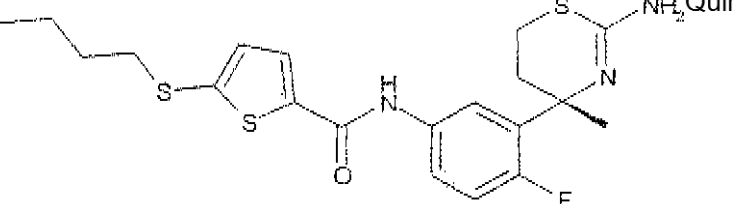
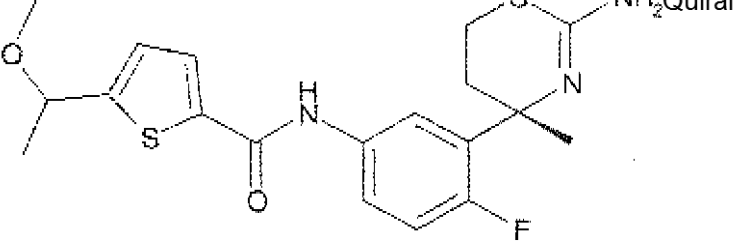
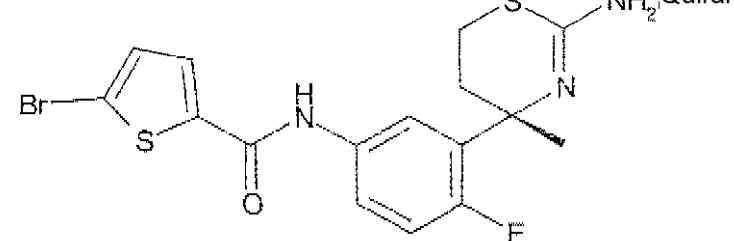
[Tabla 6]

Nº de Compuesto	Estructura
27	
28	
29	
30	
31	

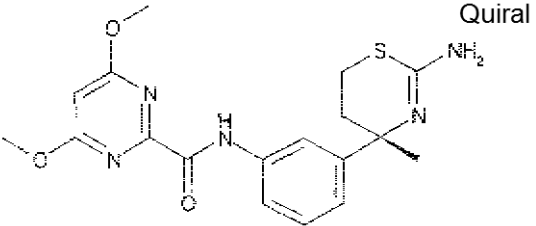
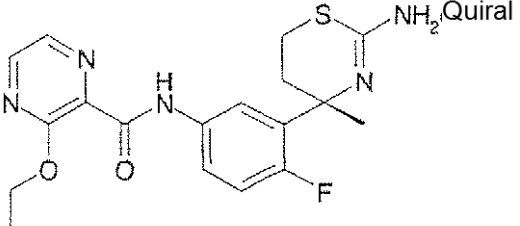
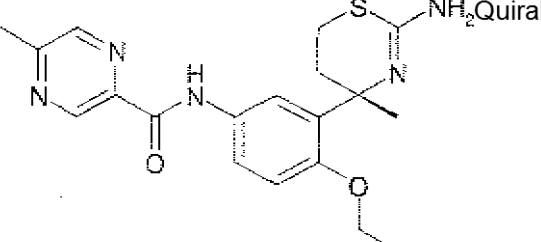
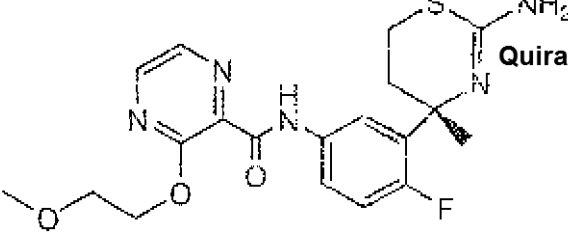
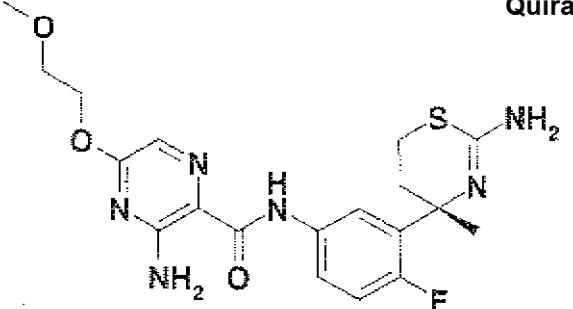
[Tabla 7]

N° de Compuesto	Estructura
32	
33	
34	
35	
36	

[Tabla 8]

Nº de Compuesto	Estructura
37	 <chem>Cs1cc(C(=O)Nc2ccc(F)cc2C3CCN(C)CS3)sc1S(=O)(=O)C</chem>
38	 <chem>Cs1cc(C(=O)Nc2ccc(F)cc2C3CCN(C)CS3)sc1S</chem>
39	 <chem>CCCS1=CC=C(C(=O)Nc2ccc(F)cc2C3CCN(C)CS3)S1</chem>
40	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(=O)Nc2ccc(F)cc2C3CCN(C)CS3)S1</chem>
41	 <chem>BrC1=CC=C(C(=O)Nc2ccc(F)cc2C3CCN(C)CS3)S1</chem>

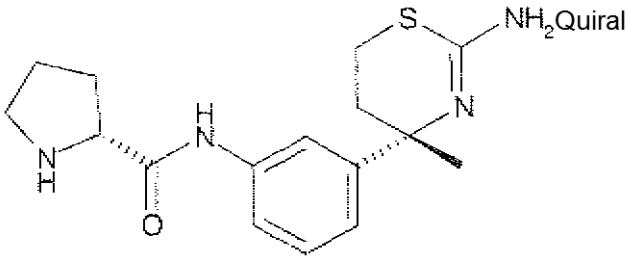
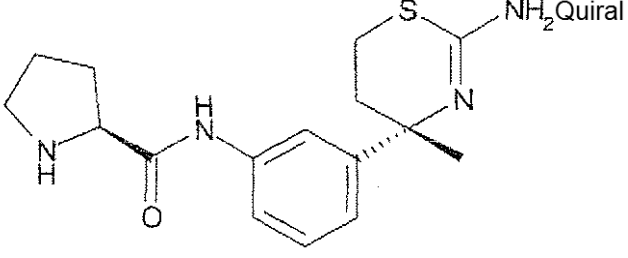
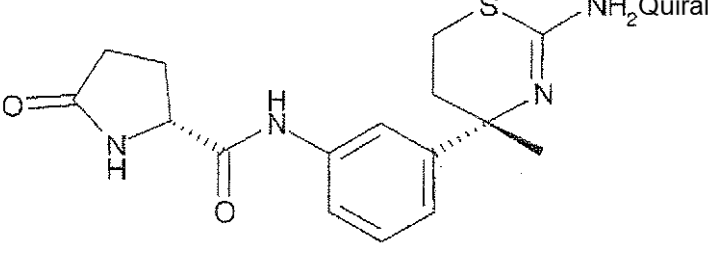
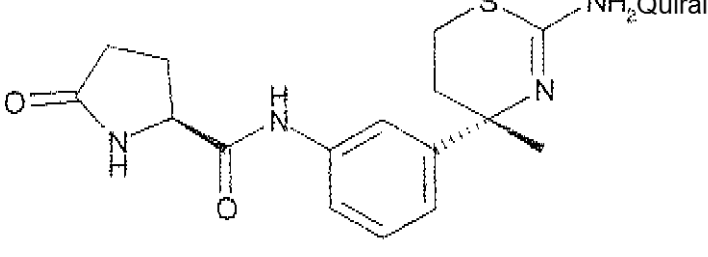
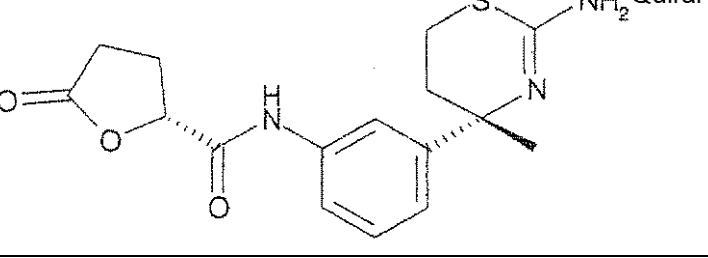
[Tabla 9]

N° de Compuesto	Estructura
42	 <p style="text-align: right;">Quiral</p> <p style="text-align: center;">ClH</p>
43	 <p style="text-align: right;">NH₂ Quiral</p>
44	 <p style="text-align: right;">NH₂ Quiral</p>
45	 <p style="text-align: right;">NH₂ Quiral</p>
46	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

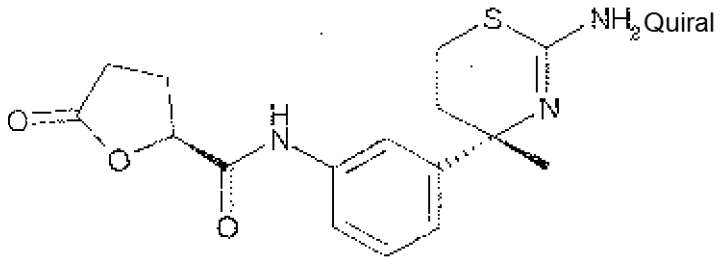
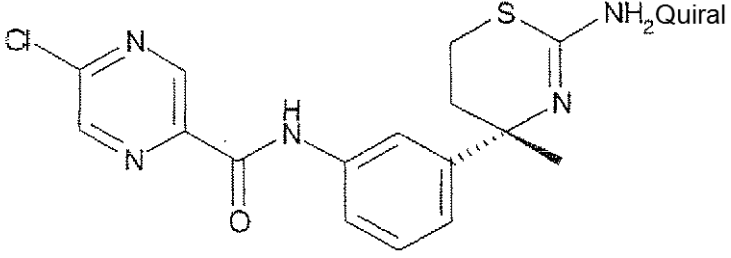
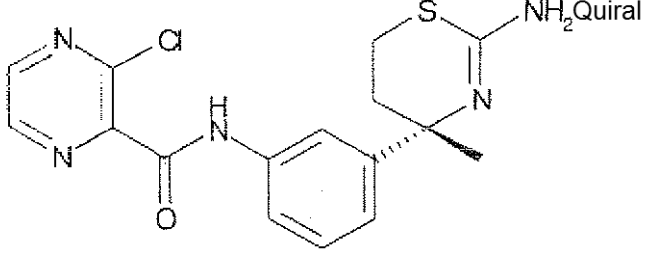
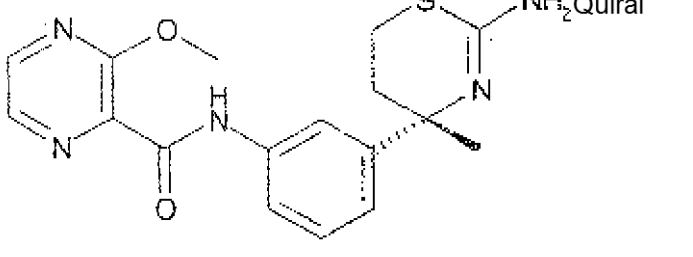
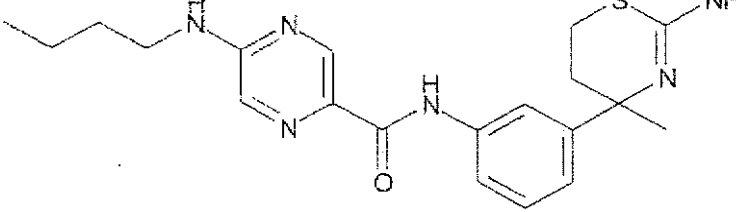
[Tabla 10]

Nº de Compuesto	Estructura
47	
48	
49	
50	
51	

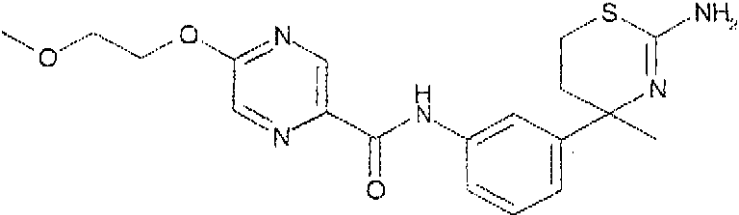
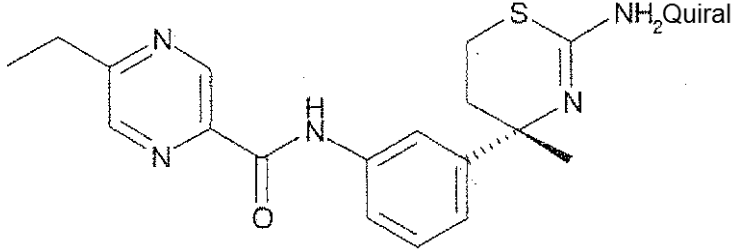
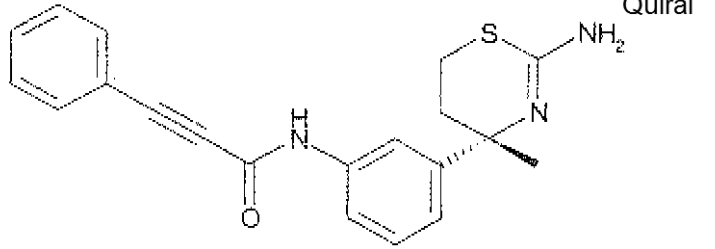
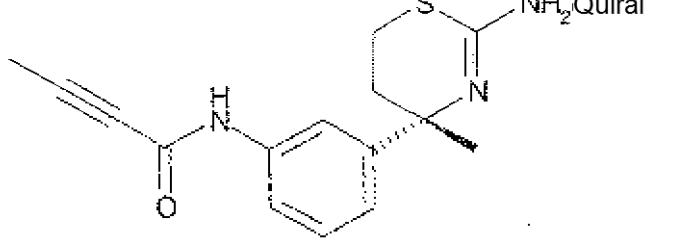
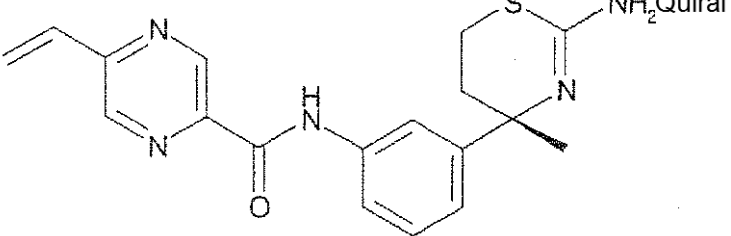
[Tabla 11]

N° de Compuesto	Estructura
52	
53	
54	
55	
56	

[Tabla 12]

N° de Compuesto	Estructura
57	
58	
59	
60	
61	

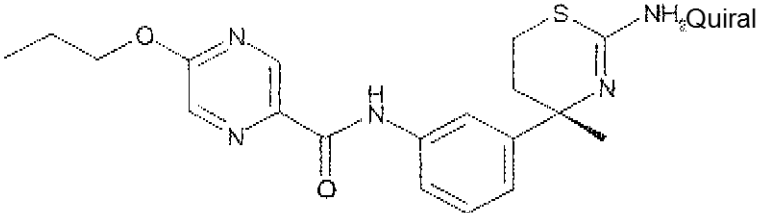
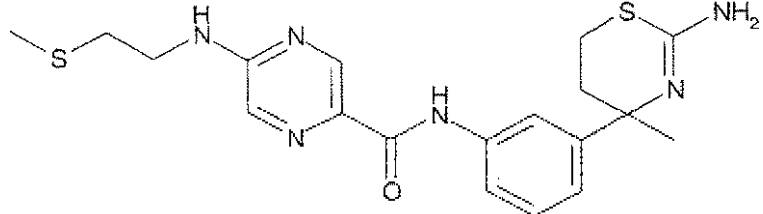
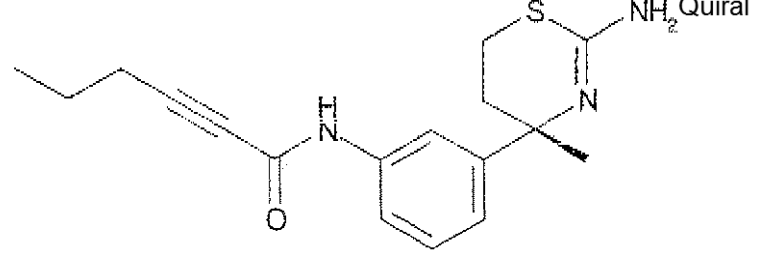
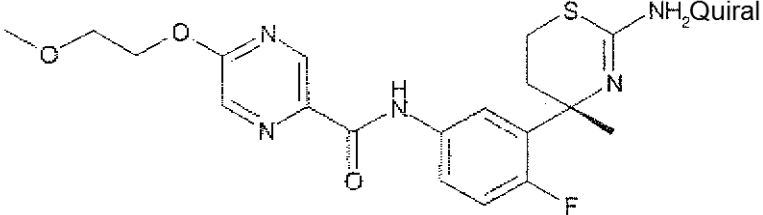
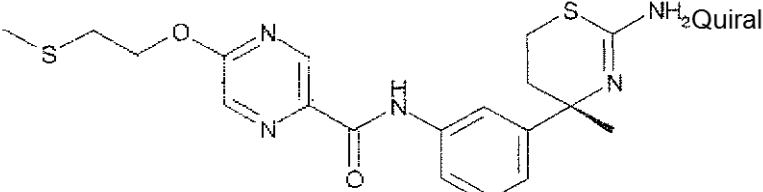
[Tabla 13]

N° de Compuesto	Estructura
62	
63	
64	
65	
66	

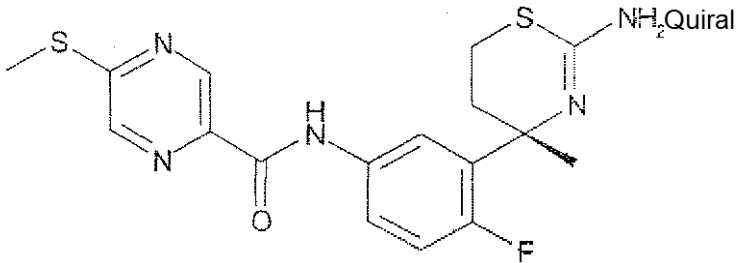
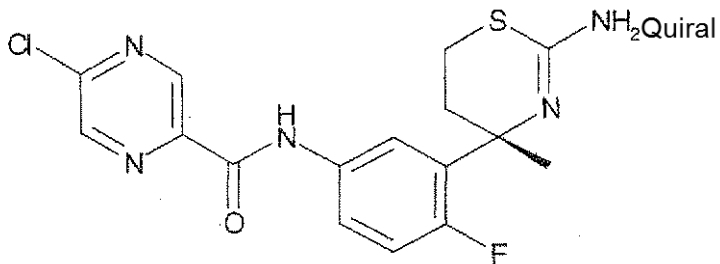
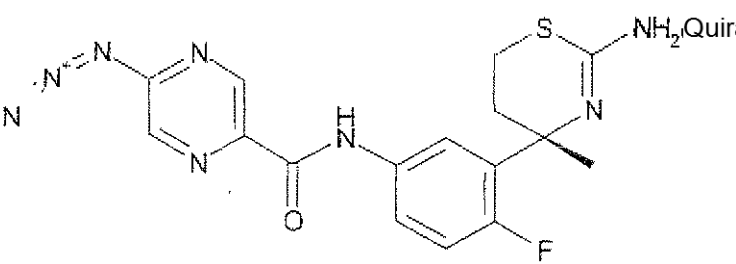
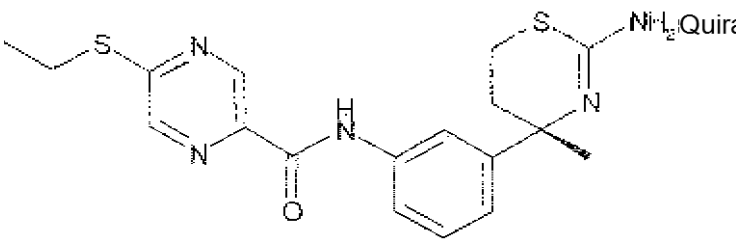
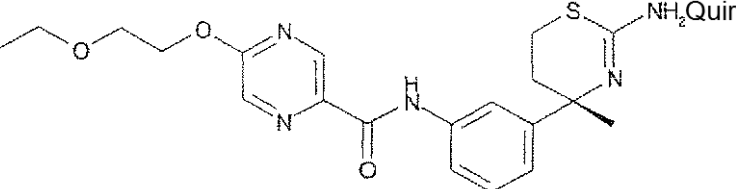
[Tabla 14]

Nº de Compuesto	Estructura
67	<p>Chemical structure of compound 67: A pyrimidine ring substituted with a hydroxymethyl group (-CH₂OH) at position 6 and a carbonyl group (-C(=O)-NH-) at position 2. The nitrogen at position 4 is substituted with a benzene ring, which is further substituted with a quiral piperazine ring. The piperazine ring has an amino group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃) attached to the nitrogen at position 3. The quiral center is indicated with a dashed bond to the piperazine ring and a wedged bond to the methyl group.</p>
68	<p>Chemical structure of compound 68: A pyrimidine ring substituted with a primary amide group (-C(=O)NH₂) at position 6 and a carbonyl group (-C(=O)-NH-) at position 2. The nitrogen at position 4 is substituted with a benzene ring, which is further substituted with a quiral piperazine ring. The piperazine ring has an amino group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃) attached to the nitrogen at position 3. The quiral center is indicated with a dashed bond to the piperazine ring and a wedged bond to the methyl group.</p>
69	<p>Chemical structure of compound 69: A pyrimidine ring substituted with a methylsulfanyl group (-S-CH₃) at position 6 and a carbonyl group (-C(=O)-NH-) at position 2. The nitrogen at position 4 is substituted with a benzene ring, which is further substituted with a quiral piperazine ring. The piperazine ring has an amino group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃) attached to the nitrogen at position 3. The quiral center is indicated with a dashed bond to the piperazine ring and a wedged bond to the methyl group.</p>
70	<p>Chemical structure of compound 70: A pyrimidine ring substituted with a propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₃) at position 6 and a carbonyl group (-C(=O)-NH-) at position 2. The nitrogen at position 4 is substituted with a benzene ring, which is further substituted with a quiral piperazine ring. The piperazine ring has an amino group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃) attached to the nitrogen at position 3. The quiral center is indicated with a dashed bond to the piperazine ring and a wedged bond to the methyl group.</p>
71	<p>Chemical structure of compound 71: A pyrimidine ring substituted with a propoxy group (-O-CH₂-CH₂-CH₃) at position 6 and a carbonyl group (-C(=O)-NH-) at position 2. The nitrogen at position 4 is substituted with a benzene ring, which is further substituted with a quiral piperazine ring. The piperazine ring has an amino group (-NH₂) and a methyl group (-CH₃) attached to the nitrogen at position 3. The quiral center is indicated with a dashed bond to the piperazine ring and a wedged bond to the methyl group.</p>

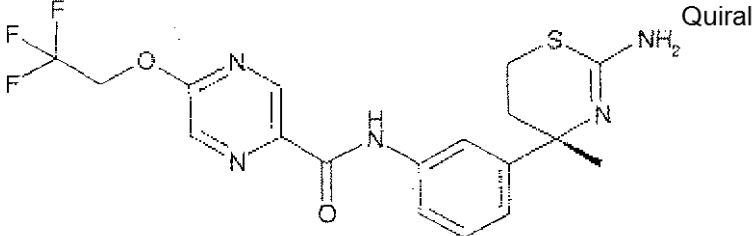
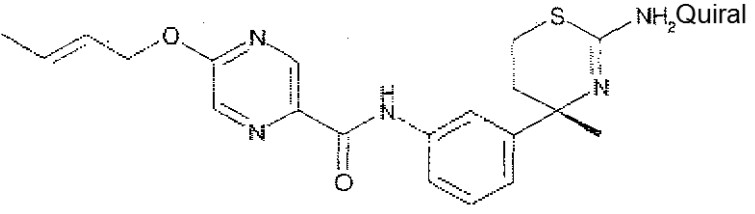
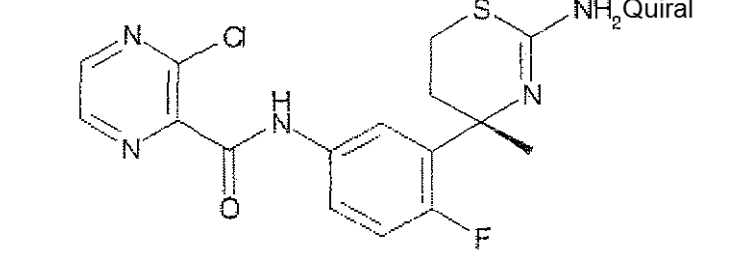
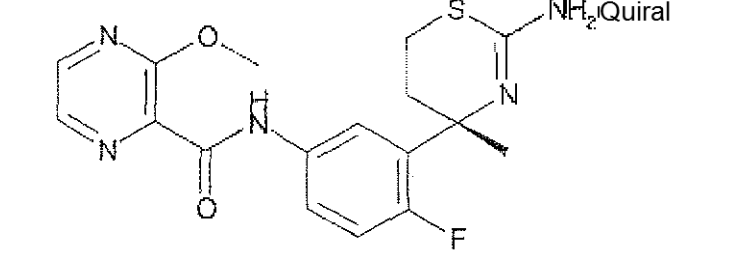
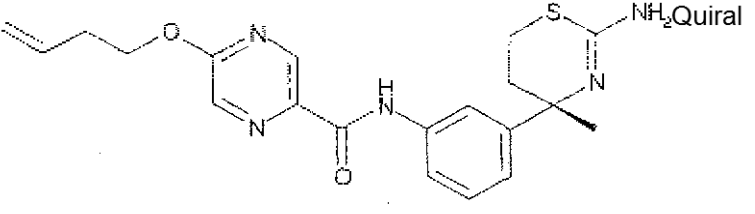
[Tabla 15]

N° de Compuesto	Estructura
72	 <chem>CCOC1=NC=CC(=N1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C3[C@H](C)N=C(S)CC3N</chem>
73	 <chem>CCSCCNC1=NC=CC(=N1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C3[C@H](C)N=C(S)CC3N</chem>
74	 <chem>CCCC#CC(=O)Nc1ccc(cc1)C2[C@H](C)N=C(S)CC2N</chem>
75	 <chem>CCOC1=NC=CC(=N1)C(=O)Nc2ccc(F)cc2C3[C@H](C)N=C(S)CC3N</chem>
76	 <chem>CCSCCO1=NC=CC(=N1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C3[C@H](C)N=C(S)CC3N</chem>

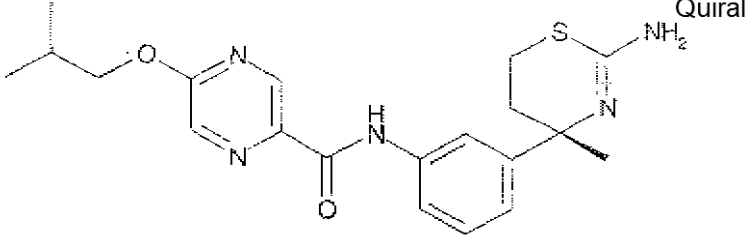
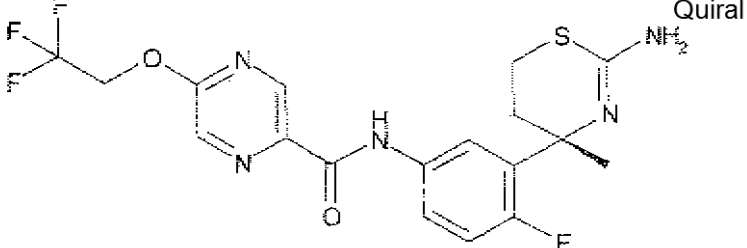
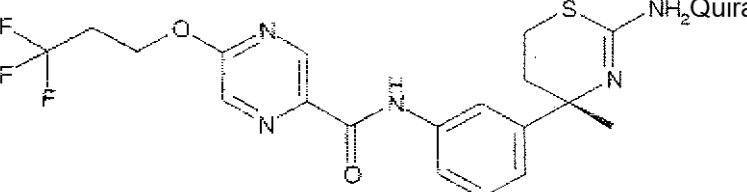
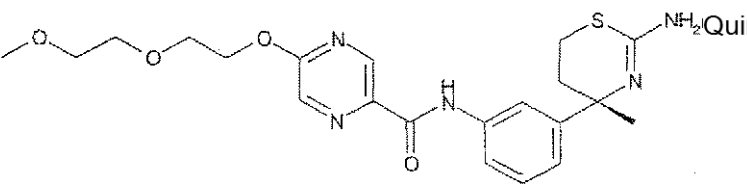
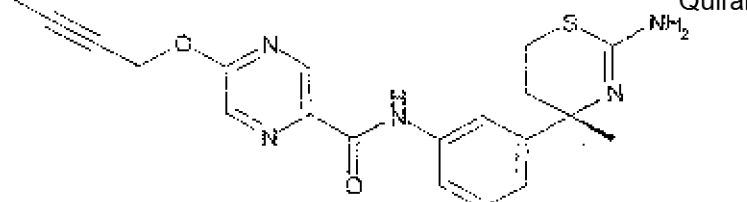
[Tabla 16]

N° de Compuesto	Estructura
77	 <chem>CC1=CN=C(C(=O)Nc2ccc(F)cc2)N=C1SCC1(C)NCCN</chem>
78	 <chem>Clc1ccn(C(=O)Nc2ccc(F)cc2)c1SCC1(C)NCCN</chem>
79	 <chem>CC1=CN=C(C(=O)Nc2ccc(F)cc2)N=C1N=[N+]=[N-]</chem>
80	 <chem>CCSC1=NC=CC=C1C(=O)Nc2ccccc2C1(C)NCCN</chem>
81	 <chem>CCOCCOC1=NC=CC=C1C(=O)Nc2ccccc2C1(C)NCCN</chem>

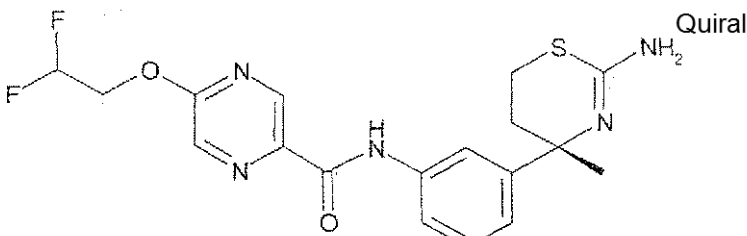
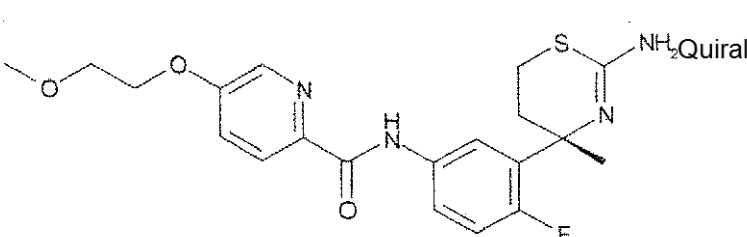
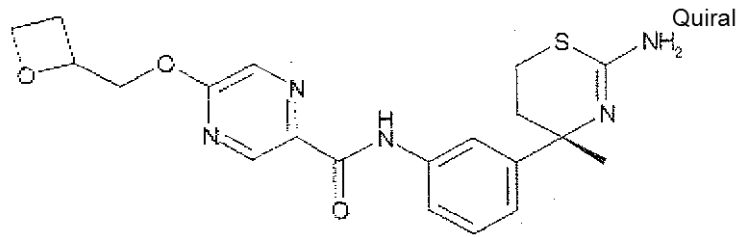
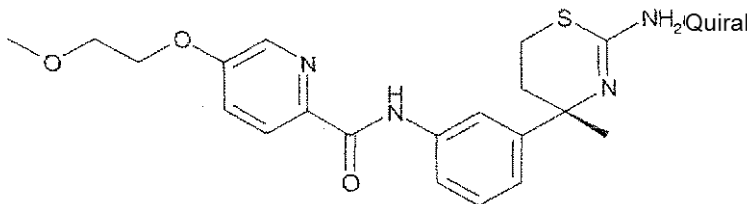
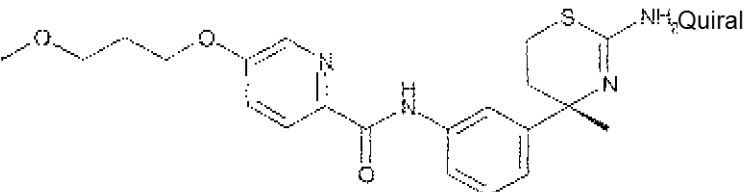
[Tabla 17]

Nº de Compuesto	Estructura
82	 <p>Quiral</p>
83	 <p>NH₂Quiral</p>
84	 <p>NH₂Quiral</p>
85	 <p>NH₂Quiral</p>
86	 <p>NH₂Quiral</p>

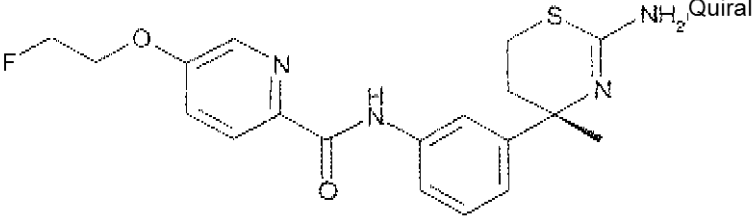
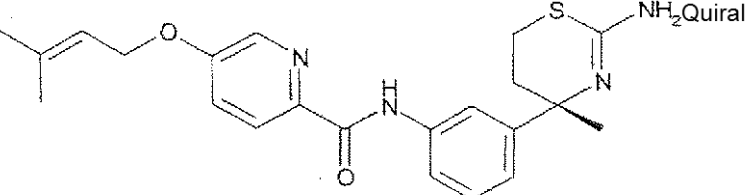
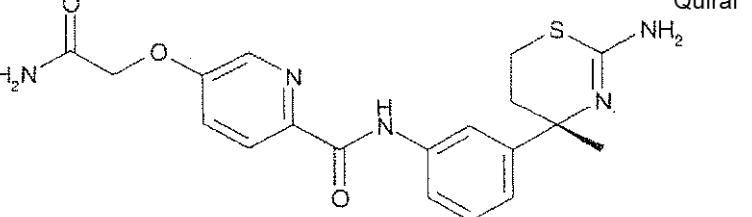
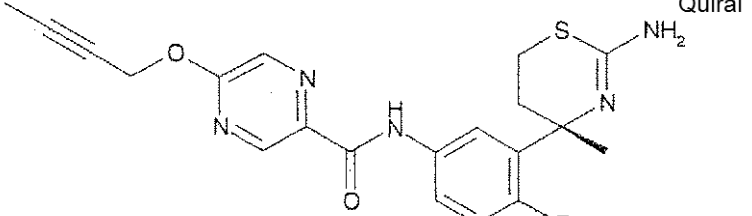
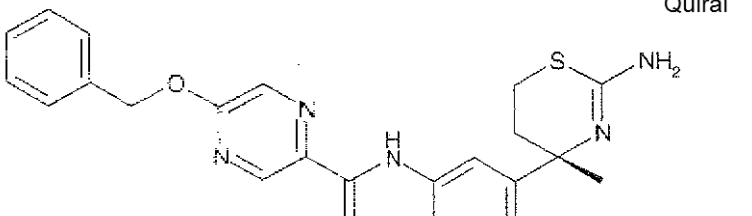
[Tabla 18]

N° de Compuesto	Estructura
87	 <p>Quiral</p>
88	 <p>Quiral</p>
89	 <p>Quiral</p>
90	 <p>Quiral</p>
91	 <p>Quiral</p>

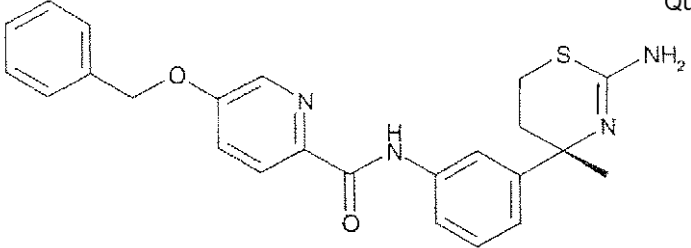
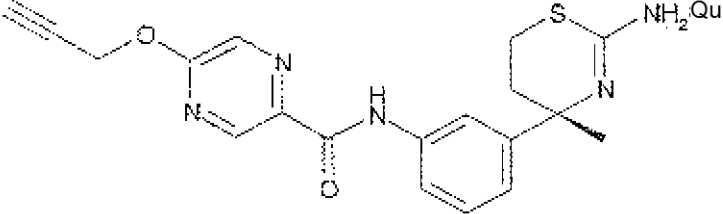
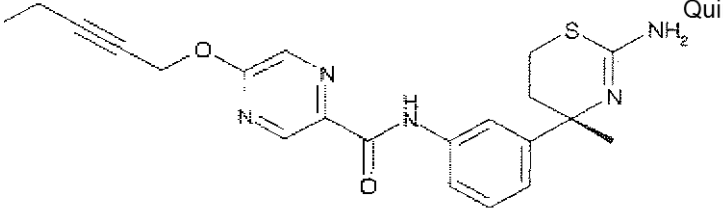
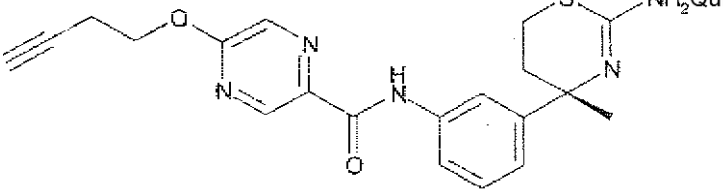
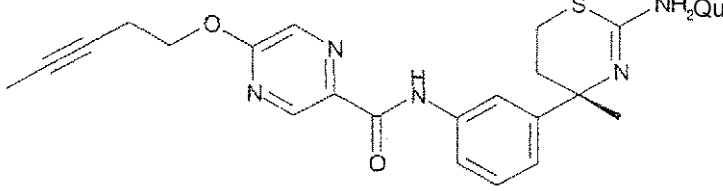
[Tabla 19]

Nº de Compuesto	Estructura
92	 <p>Chemical structure of compound 92: A pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 2,2-difluoroethoxy group, at the 4-position with a carbonyl group linked to an amide, and at the 5-position with a 1-methyl-2-aminothiomorpholine ring. The thiomorpholine ring is labeled "Quiral".</p>
93	 <p>Chemical structure of compound 93: A pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 3-methoxypropoxy group, at the 4-position with a carbonyl group linked to an amide, and at the 5-position with a 1-methyl-2-aminothiomorpholine ring. The thiomorpholine ring is labeled "Quiral".</p>
94	 <p>Chemical structure of compound 94: A pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 2-(oxet-3-yl)ethoxy group, at the 4-position with a carbonyl group linked to an amide, and at the 5-position with a 1-methyl-2-aminothiomorpholine ring. The thiomorpholine ring is labeled "Quiral".</p>
95	 <p>Chemical structure of compound 95: A pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 3-methoxypropoxy group, at the 4-position with a carbonyl group linked to an amide, and at the 5-position with a 1-methyl-2-aminothiomorpholine ring. The thiomorpholine ring is labeled "Quiral".</p>
96	 <p>Chemical structure of compound 96: A pyrimidine ring substituted at the 2-position with a 4-methoxybutoxy group, at the 4-position with a carbonyl group linked to an amide, and at the 5-position with a 1-methyl-2-aminothiomorpholine ring. The thiomorpholine ring is labeled "Quiral".</p>

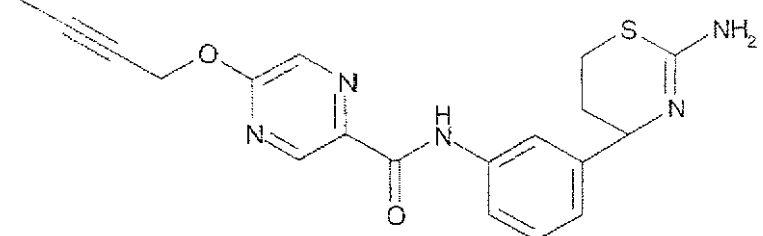
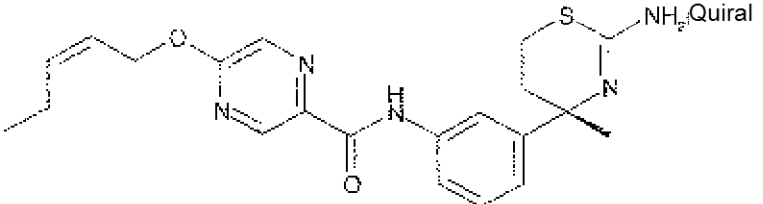
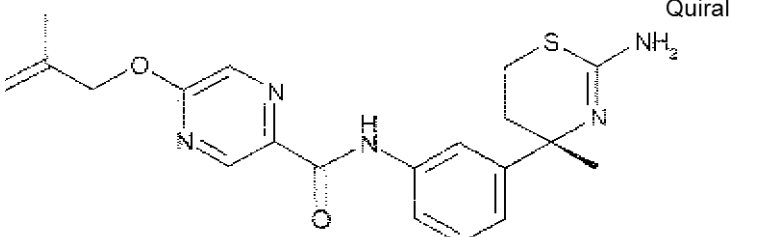
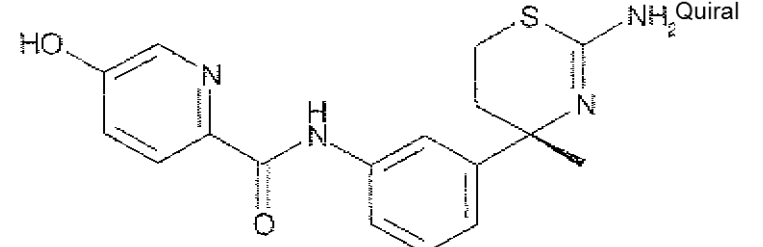
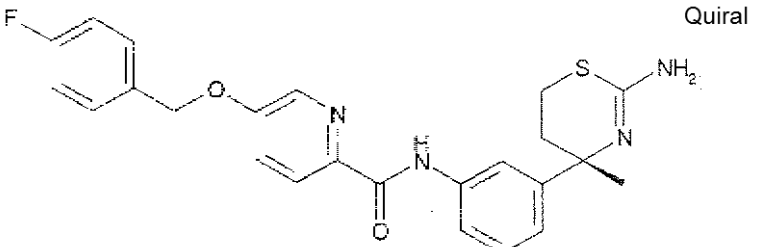
[Tabla 20]

Nº de Compuesto	Estructura
97	
98	
99	
100	
101	

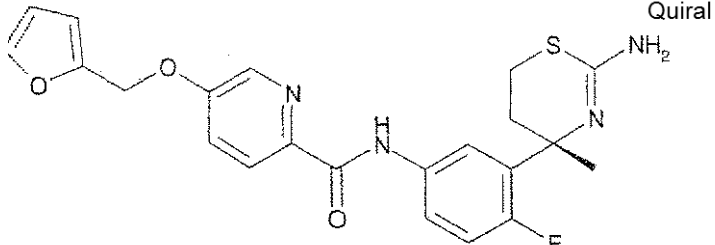
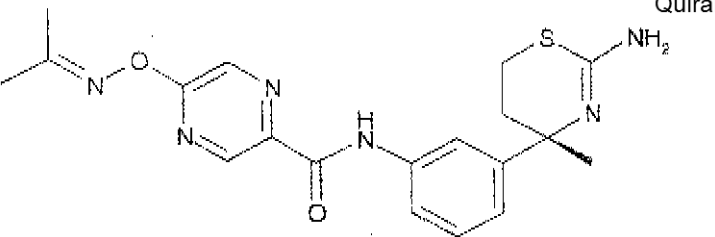
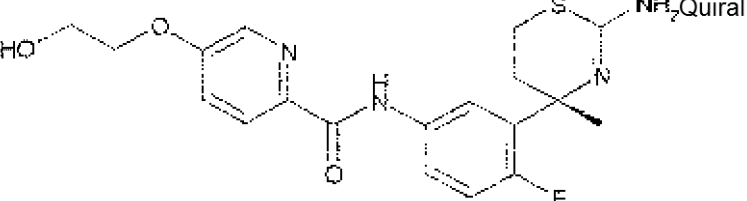
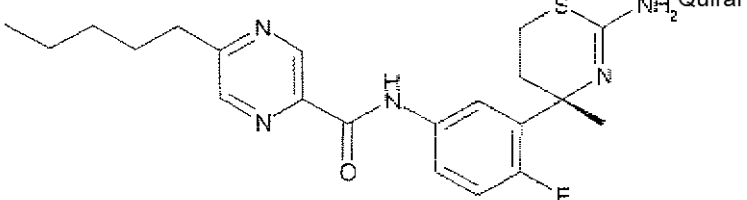
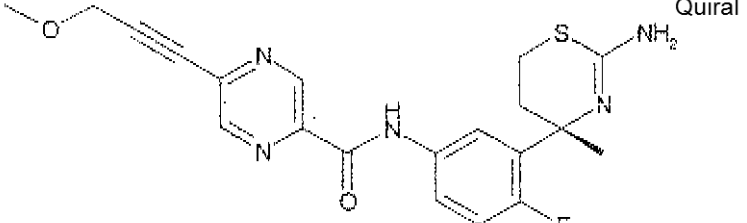
[Tabla 21]

N° de Compuesto	Estructura
102	 <p>Quiral</p>
103	 <p>Quiral</p>
104	 <p>Quiral</p>
105	 <p>Quiral</p>
106	 <p>Quiral</p>

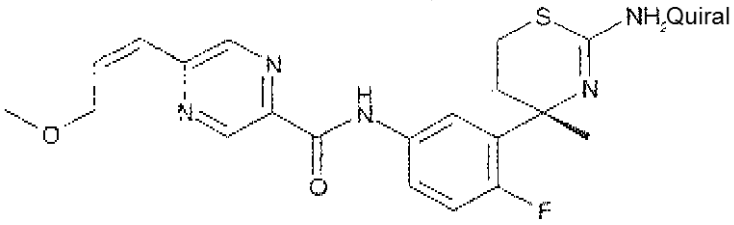
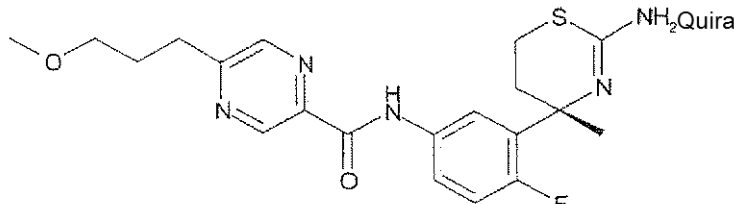
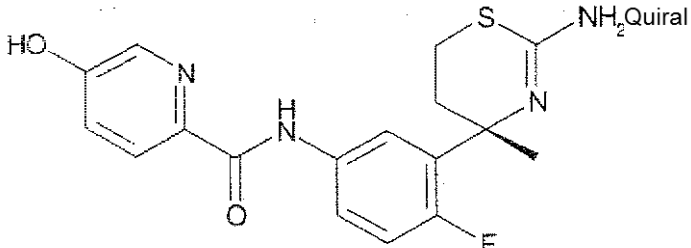
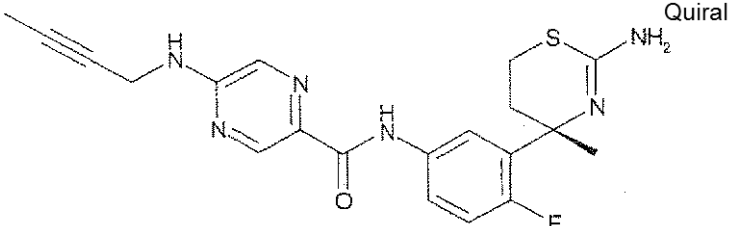
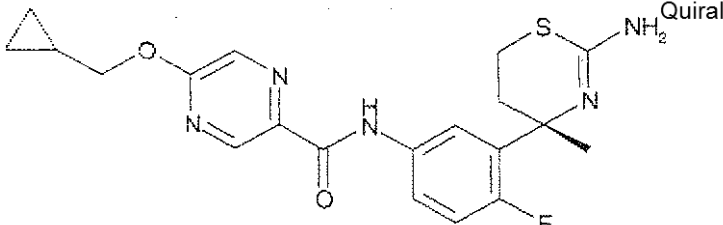
[Tabla 22]

Nº de Compuesto	Estructura
107	
108	
109	
110	
111	

[Tabla 23]

N° de Compuesto	Estructura
112	 <p>Quiral</p>
113	 <p>Quiral</p>
114	 <p>NH₂ Quiral</p>
115	 <p>NH₂ Quiral</p>
116	 <p>Quiral</p>

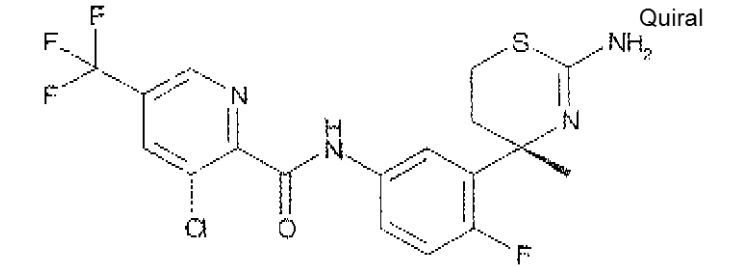
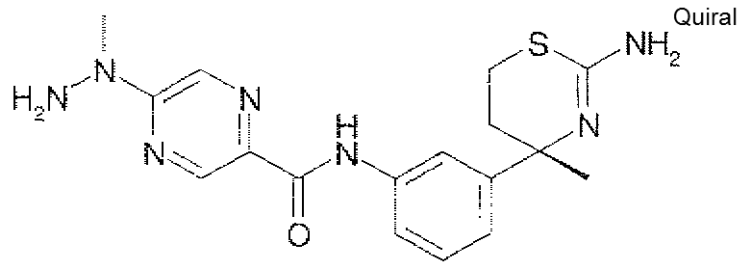
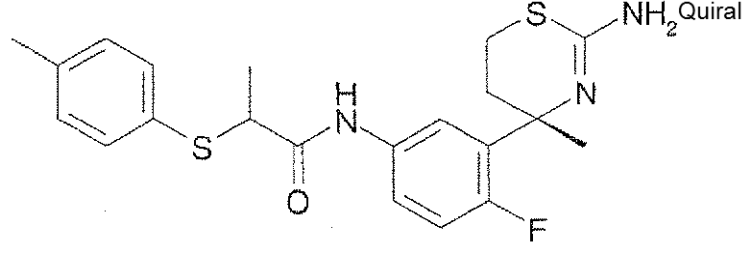
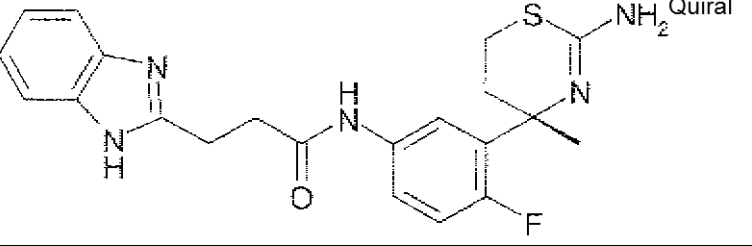
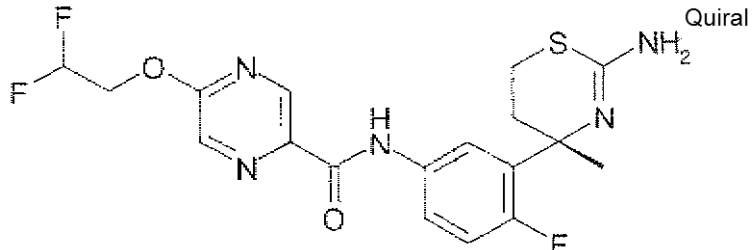
[Tabla 24]

N° de Compuesto	Estructura
117	
118	
119	
120	
121	

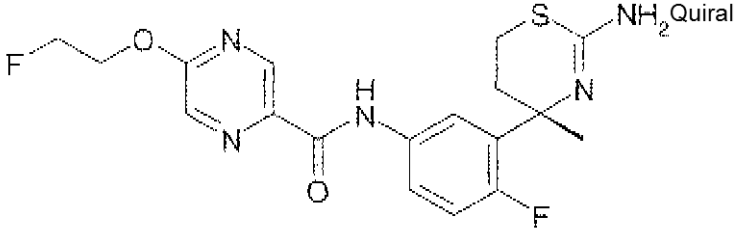
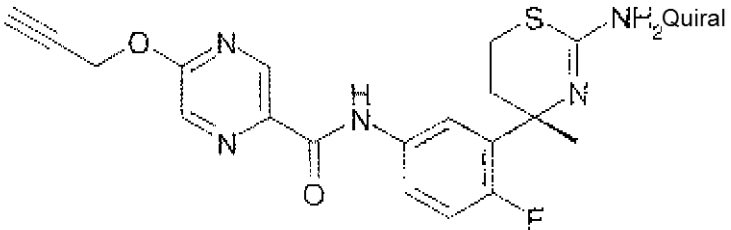
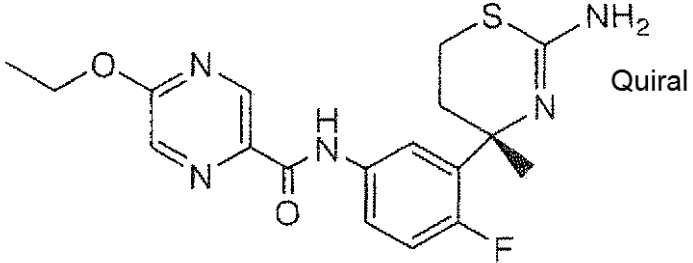
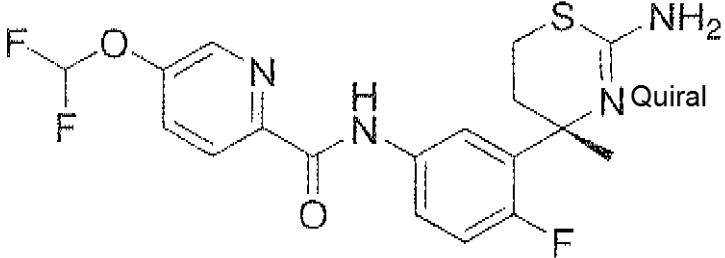
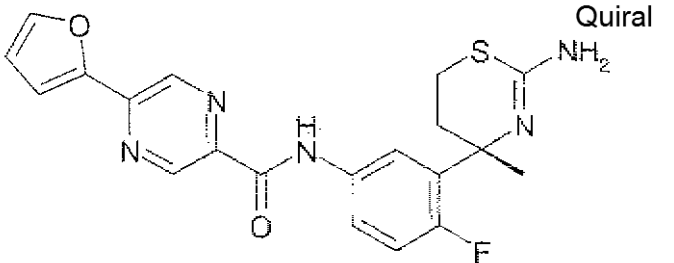
[Tabla 25]

N° de Compuesto	Estructura
122	
123	
124	
125	
126	

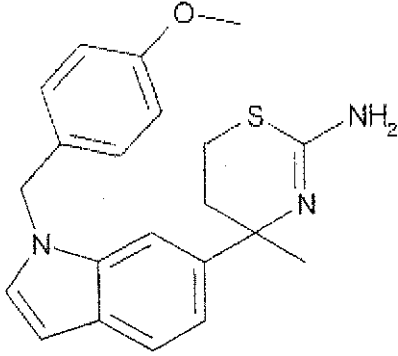
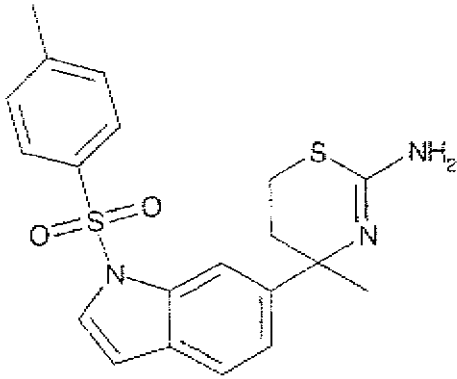
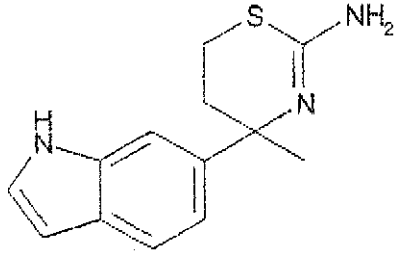
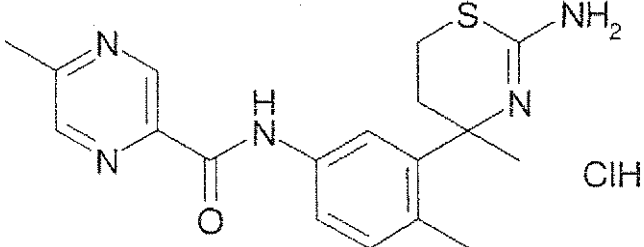
[Tabla 26]

N° de Compuesto	Estructura
127	
128	
129	
130	
131	

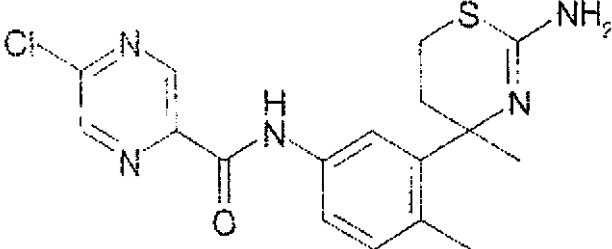
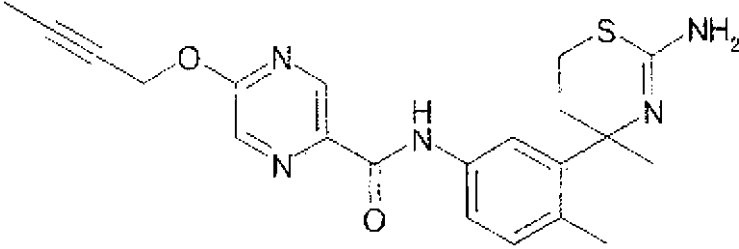
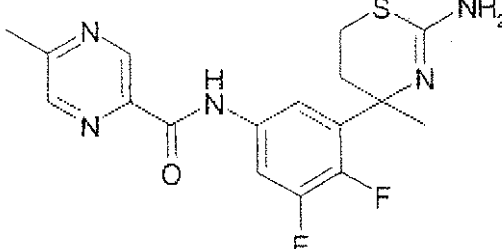
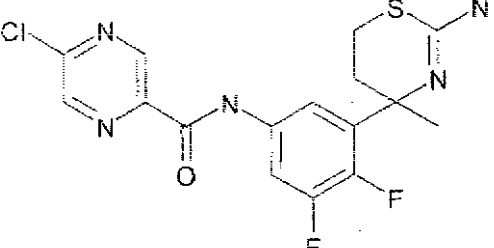
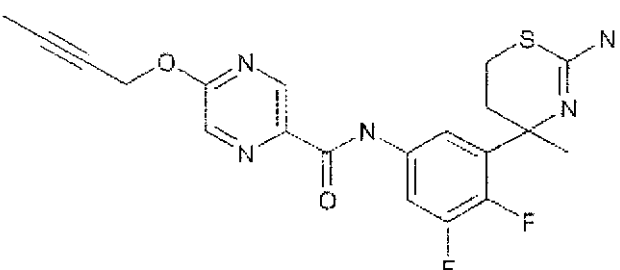
[Tabla 27]

Nº de Compuesto	Estructura
132	
133	
134	
135	
136	

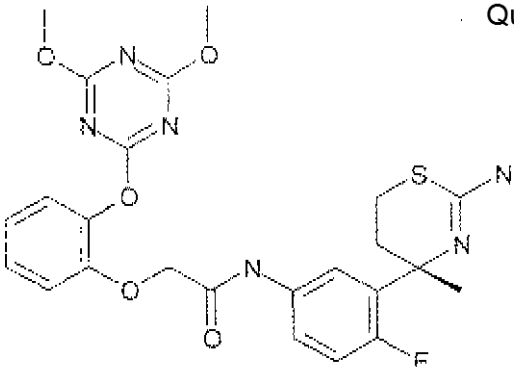
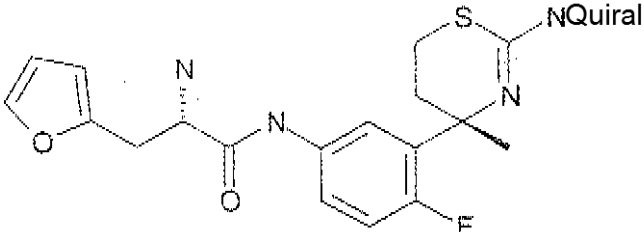
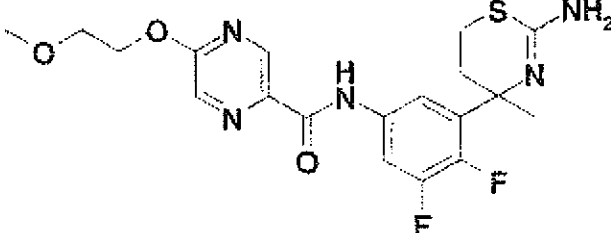
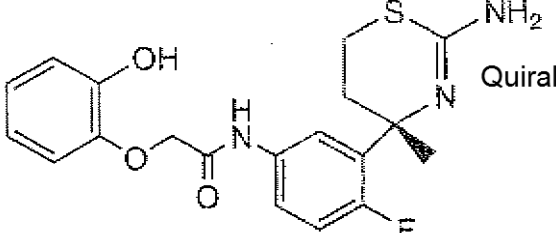
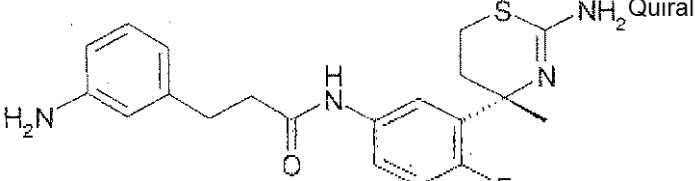
[Tabla 28]

N° de Compuesto	Estructura
137	
138	
139	
140	

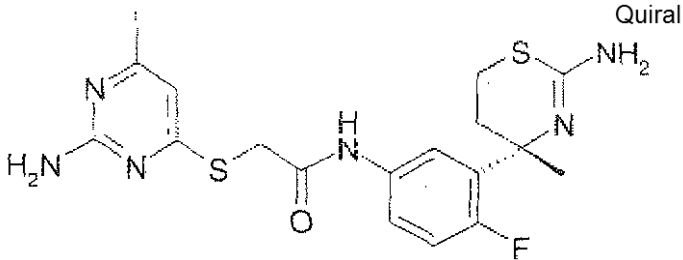
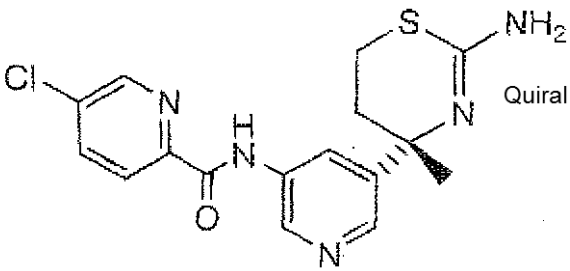
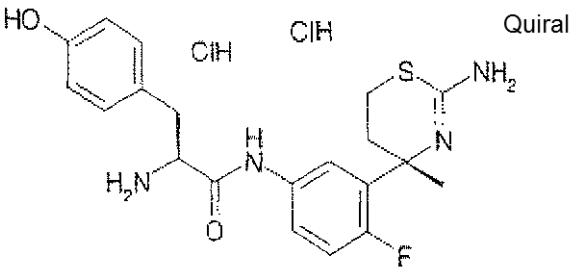
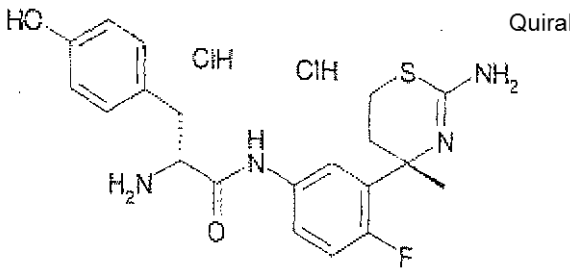
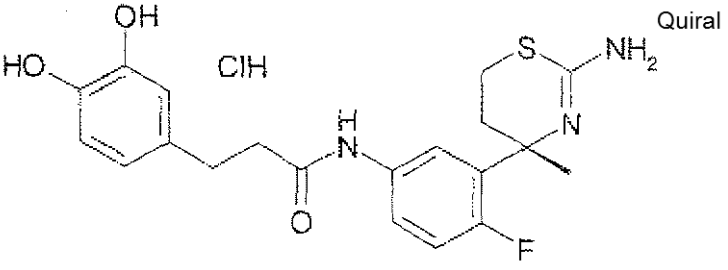
[Tabla 29]

N° de Compuesto	Estructura
141	
142	
143	
144	
145	

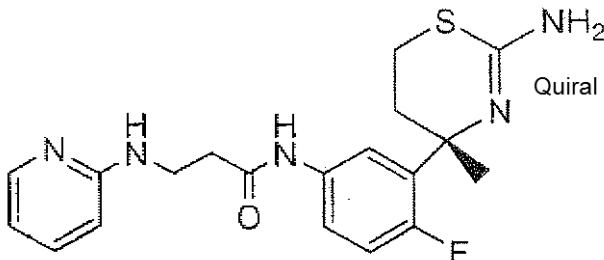
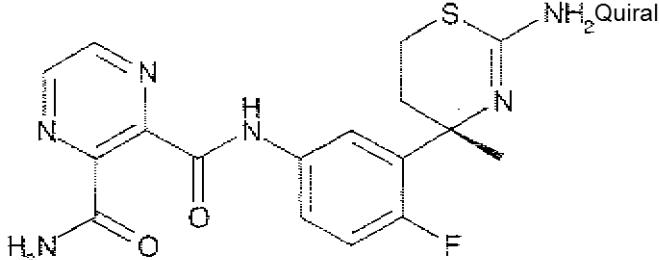
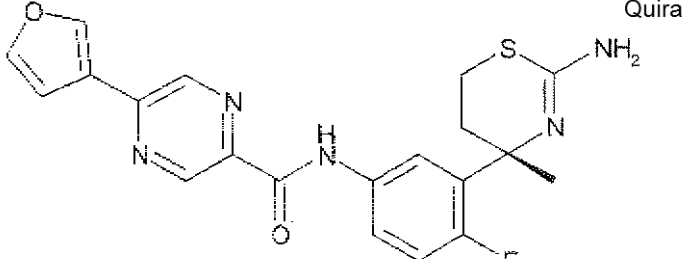
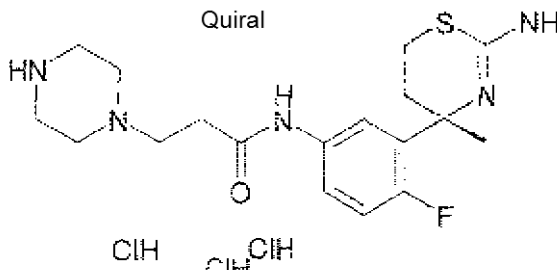
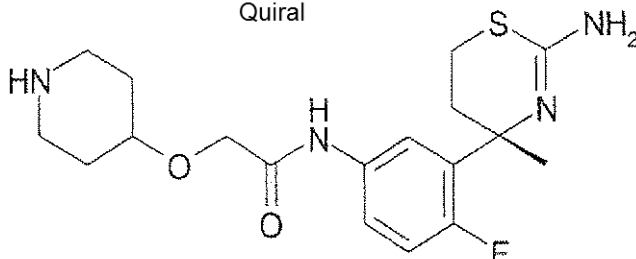
[Tabla 30]

N° de Compuesto	Estructura
146	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
147	 <p style="text-align: right;">NQuiral</p>
148	 <p style="text-align: right;">NH₂</p>
149	 <p style="text-align: right;">NH₂ Quiral</p>
150	 <p style="text-align: right;">NH₂ Quiral</p>

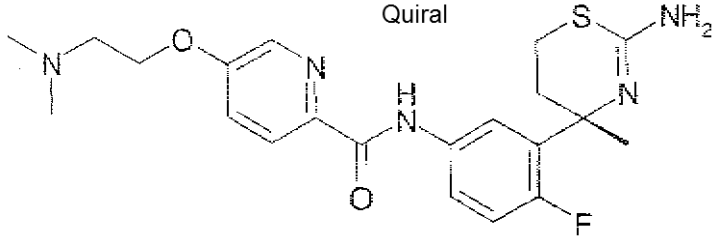
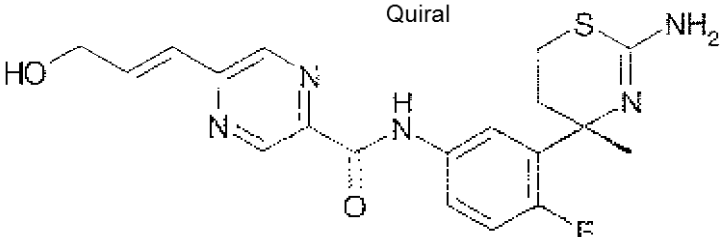
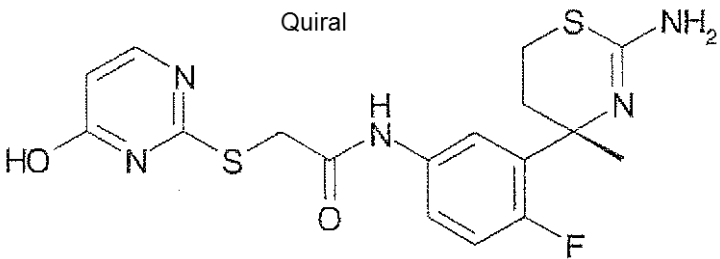
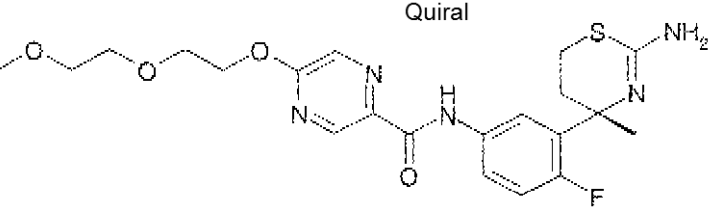
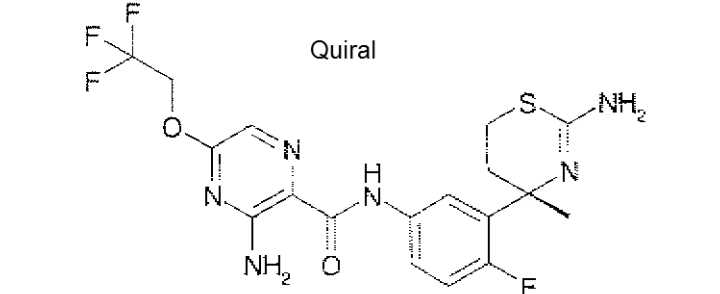
[Tabla 31]

N° de Compuesto	Estructura
151	
152	
153	
154	
155	

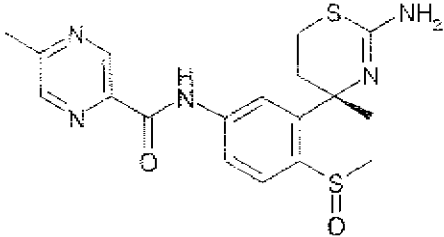
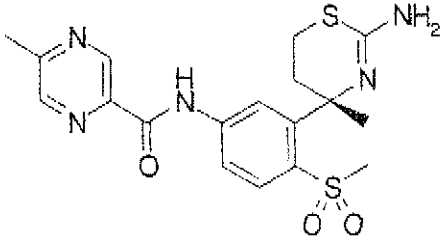
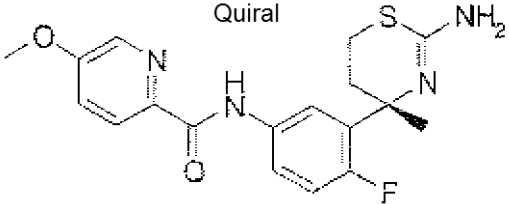
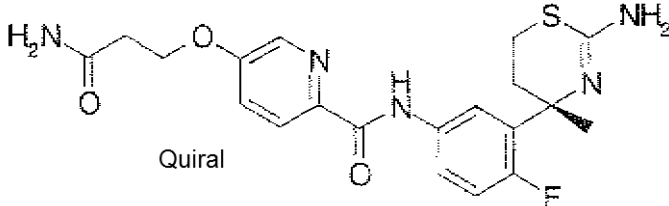
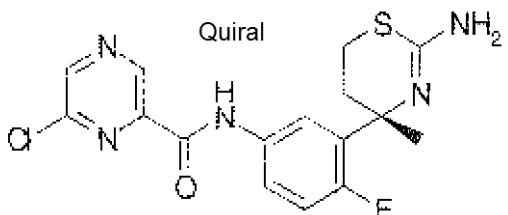
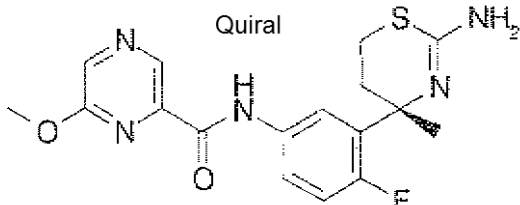
[Tabla 32]

N° de Compuesto	Estructura
156	 <p>Quiral</p>
157	 <p>NH₂ Quiral</p>
158	 <p>Quiral</p>
159	 <p>Quiral</p> <p>ClH ClH ClH</p>
160	 <p>Quiral</p>

[Tabla 33]

Nº de Compuesto	Estructura
161	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
162	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
163	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
164	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
165	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 

[Tabla 34]

Nº de Compuesto	Estructura
166	
167	
168	<p>Quiral</p> 
169	<p>Quiral</p> 
170	<p>Quiral</p> 
171	<p>Quiral</p> 

[Tabla 35]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
1			RMN de 1H (CDCl ₃) δ: 8,69 (1,0H, s a), 8,57 (1,0H, s), 8,53-8,41 (1,0H, m), 8,36-8,33 (1,0H, m), 7,90-7,81 (1,0H, m), 7,56 (1,0H, s a), 7,41-7,29 (2,0H, m), 7,00-6,88 (2,0H, m), 2,88-2,63 (2,0H, m), 2,50-2,38 (1,0H, m), 2,06-2,00 (1,0H, m), 1,66 (3,0H,	
2	344			
3			RMN 1H (CDCl ₃) δ: 7,79 (1,0H, s a), 7,65-7,64 (1,0H, m), 7,48-7,41 (1,0H, m), 7,31 (1,0H, t, J = 8,01 Hz), 7,04-7,01 (1,0H, m), 6,23 (1,0H, s a), 2,93-2,65 (2,0H, m), 2,57 (3,0H, s a), 2,40 (1,0H, ddd, J = 14,11, 5,34 3,43 Hz), 2,27 (3,0H, s a), 2,09-1,92 (1,0H, m), 1,67 (3,0H, s).	
4			RMN de 1H (CDCl ₃) δ: 7,86-7,83 (1,0H, m), 7,45-7,42 (1,0H, m), 7,35 (1,0H, t, J = 12,96 Hz), 7,21 (1,0H, s a), 7,04-7,01 (1,0H, m), 4,23 (3,0H, s), 2,90-2,86 (1,0H, m), 2,77-2,61 (1,0H, m), 2,38-2,30 (1,0H, m), 1,99-1,89 (1,0H, m), 1,60 (3,0H, s).	
5			RMN de 1H (DMSO-d ₆) δ: 9,81 (1,0H, s a), 7,70-7,65 (2,0H, m), 7,22 (1,0H, t, J = 7,85 Hz), 7,06-7,03 (1,0H, m), 6,53 (1,0H, s), 2,92-2,85 (1,0H, m), 2,61-2,52 (1,0H, m), 2,28 (3,0H, s), 2,02-1,97 (1,0H, m), 1,73-1,67 (1,0H, m), 1,39 (3,0H, s),	
6	425			
7	415			
8	361			
9	331			
10	347			
11	360			
12	379			
13	367			
14	331			
15			RMN 1H (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (1,0H, s), 7,61-7,55 (2,0H, m), 7,25 (1,0H, t, J = 7,93 Hz), 7,09 (1,0H, d, J = 7,78 Hz), 6,26 (1,0H, s), 3,86 (3,0H, s), 2,91-2,87 (1,0H, m), 2,59-2,54 (1,0H, m), 2,00-1,96 (1,0H, m), 1,75-1,62 (1,0H, m), 1,39 (3,0H, s).	
16	404			
17	422			
18	360			
19	349			
20	349			
21	388			
22	365			
23	392			
24	385			
26			RMN de 1H (MeOD) δ: 1,73 (1H, s), 1,98(1H, s), 2,29(1H, s), 2,76(1H, s), 6,58(1H, s), 6,79(1H, s), 6,92(1H, s), 7,13(1H, s), 8,01(1H, s), 8,55(1H, s)	
27			RMN de 1H (DMSO-d ₆) δ: 1,65(1H, s), 2,07(1H, t, J = 13,1 Hz), 2,57(1H, d, J = 11,6 Hz), 3,10(1H, s), 7,10(1H, d, J = 7,1 Hz), 7,42(1H, t, J = 7,5 Hz), 7,72(2H, s), 7,84(1H, d, J = 8,3 Hz) 7,92(1H, t, J = 9,5 Hz), 8,55(1H, s), 10,74 (1H, s)	
28	358			
29			RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,71(s3H, s), 2,00(1H, d, J = 8,8 Hz) 2,45(1H, d, J = 12,4 Hz), 2,78(1H, t, J = 12,5 Hz), 2,88 (aH, s, J = 13,6 Hz), 3,94(3H, s), 5,30(1H, s) 7,05(1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35(1H, t, J = 8,2 Hz), 7,48(1H, s), 7,56(1H, s), 7,65(1H, d, J = 7,8 Hz), 9,58(1H, s)	

ES 2 476 605 T3

[Tabla 36]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
30	376			
31			RMN de 1H (MeOD) δ : 1,75 (1H, s), 2,10-2,13(1H, m), 2,49-2,62(1H, m), 2,65-2,71 (2H, m), 2,80(3H, s), 7,02(1H, d, J = 8,6 Hz), 7,41(1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53(1H, s), 8,12(1H, d, J = 8,1 Hz), 9,24(2H, s), 9,79(1H, s)	
32	372			
33	373			
34			RMN de 1H (DMSO-d6) δ : 1,63(3H, s), 1,70(3H, s, J = 5,3 Hz) 1,99-2,02(1H, m a), 2,28(1H, s), 2,57-2,60(1H, dr m), 3,07(1H, d, J = 10,1 Hz), 4,65(2H, s), 5,70(1H, d, 14,1 Hz), 5,91(1H, d, 7,3 Hz), 7,06 (1H,s), 7,36(1H, s), 7,59(1H, d, J = 5,1 Hz) 7,82 (1H, s), 7,89(1H, s, J = 5,1 Hz) 8,36(1H, s), 10,48(1H, s)	
35	395			
36	428			
37	412			
38	396			
39	238			
40	408			
41	428			
42	379			
43	390			
44	386			
45	420			
46	435			
47			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,41 (3H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 2,01-2,05 (1H, m), 2,55-2,58 (1H, m), 2,74-2,76 (2H, m), 2,88-2,91 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70-7,73 (2H, m), 7,91 (1H, s a), 7,99 (1H, s), 8,63 (1H, s), 9,97 (1H, s).	
48			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,42 (3H, s), 1,71-1,85 (3H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,56-2,58 (1H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,88-2,93 (1H, m), 3,41-3,43 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,70-7,73 (2H, m), 7,99 (2H, s), 8,65 (1H, s), 10,00 (1H, s).	
49			RMN de 1H (DMSO-d6) δ : 1,57 (3H, s), 1,62 (3H, s), 1,94-1,97 (1H, m), 2,37-2,40 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,80-2,82 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,78-7,82 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,06 (1H, s a), 8,64 (1H, s), 10,13 (1H, s).	
50			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,45 (3H, s), 1,76-1,79 (1H, m), 2,09-2,13 (1H, m), 2,40 (3H, s a), 2,57-2,60 (1H, m), 2,83 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,93-2,94 (1H, m), 3,49-3,51 (2H, m), 5,74 (1H, s), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,77 (1H, s), 7,95 (2H, s a), 8,02 (1H, s), 8,66 (1H, s), 10,02 (1H, s).	
51			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,40 (3H, s), 1,70-1,75 (1H, m), 1,85-1,90 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,86-2,94 (1H, m), 3,82 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,98 (1H, c, J = 7,2 Hz), 4,35-4,39 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,56-7,60 (2H, m), 9,57 (1H, s).	

ES 2 476 605 T3

[Tabla 37]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
52			RMN de 1H (DMSO-d6) δ : 1,38 (3H, s), 1,61-1,81 (5H, m), 1,95-2,08 (2H, m), 2,53-2,58 (1H, m), 2,88(4H, t, J = 6,6 Hz), 3,65-3,68 (1H, m), 5,67-5,85 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,59(1H, d, J = 7,8 Hz), 9,87 (1H, s).	
53			RMN de 1H (DMSO-d6) δ : 1,39 (3H, s), 1,62-1,80 (5H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,52-2,58 (1H, m), 2,87-2,91 (3H, m), 3,68 (2H, dd, J = 8,7, 5,9 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,90 (1H, s).	
54			RMN de 1H (DMSO-d6) δ : 1,40 (3H, s), 1,70-1,75 (1H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,09-2,37 (2H, m), 2,52-2,57 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 4,03 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 8,6, 4,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, s), 10,01 (1H, s).	
55			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,40 (3H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,97-2,03 (2H, m), 2,09-2,36 (4H, m), 2,52-2,57 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,54 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, s), 10,00 (1H, s).	
56			RMN de 1H (DMSO-d6) δ : 1,40 (3H, s), 1,71-1,76 (1H, m), 2,00-2,03 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,46-2,58 (5H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 5,03-5,06 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,22 (1H, s).	
57			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,40 (3H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,46-2,57 (6H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 5,03-5,06 (1H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,22 (1H, s).	
58			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,48 (3H, s), 1,78-1,84 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,77-7,82 (2H, m), 8,93 (1H, s), 9,11 (1H, s).	
59			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,43 (3H, s), 1,73-1,78 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,54-2,59 (1H, m), 2,89-2,96 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,34 (1H, 1 J = 80 Hz), 7,57 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,80 (1H, s).	
60			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,42 (3H, s), 1,70-1,76 (1H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 2,88-2,95 (1H, m), 3,97 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,62-7,68 (2H, m), 8,29 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,53 (1H, s).	
61			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,32-1,40 (5H, m), 1,51-1,58 (2H, m), 1,68-1,73 (1H, m), 1,97-2,05 (0H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 5,77 (2H, s a), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,73 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,83-7,87 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,95 (1H, s).	
62			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,43 (3H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 2,87-2,95 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,70-3,74 (2H, m), 4,51-4,54 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H,s), 8,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,35 (1H, s).	

ES 2 476 605 T3

[Tabla 38]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
63			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43 (3H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 2,01-2,09 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 2,90-2,96 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (1H, s), 8,70 (1H, s), 9,18 (1H, s), 10,53 (1H, s).	
64			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,70 -1,75 (1H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,52-2,57 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,47-7,59 (5H, m), 7,65 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,30 (0H, s).	
65			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,38 (3H, s), 1,67-1,72 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,50-2,55 (1H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,1 Hz) 7,23 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,48 (2H, t, J = 8,3 Hz), 10,55(1H, s).	
66	707,0(2M+1)			
67	743,1(2M+1)			
68			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,45 (3H, s), 1,74-1,80 (1H, m), 2,06-2,13 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,90-2,97 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 10,79 (1H, s).	
69			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,43 (3H, s), 1,71-1,76 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,55-2,63 (4H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74(1H), d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 8,70 (7H, s), 9,08 (1H, s), 10,45 (1H, s).	
70			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,43 (3H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m) 2,87-3,95 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,70-3,74 (2H, m), 4,51-4,54 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,35 (1H, s).	
71			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,43-1,47 (4H, m), 1,72-1,79 (3H, m), 2,02-2,09 (1H, m), 2,58 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,91 (1H, s), 4,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,80 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10,34 (1H, s).	
72	771,1(2M+1)			
73			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,40 (3H, s), 1,68-1,73 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,11 (3H, s), 2,55-2,60 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,86-2,92 (1H, m), 3,55-3,59 (2H, m), 5,77 (2H, s a), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,71-7,75 (2H, m), 8,00 (2H, s), 8,65 (1H, s), 9,98 (1H, s).	
74			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,39 (3H, s), 1,56 (2H, td, J = 14,3, 7,2 Hz), 1,67-1,73 (1H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 2,38 (2H, t, J = 6,8 Hz) 2,50-2,55 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,47-7,51 (2H, m).	
75	839,1(2M+1)			
76	835,1(2M+1)			
77	782,9(2M+1)			
78			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,50 (3H, s), 1,79-1,84 (1H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 11,6, 8,8 Hz), 7,75-7,78 (2H, m), 8,89 (1H, s), 9,07 (1H, s), 10,74 (1H, s a).	

ES 2 476 605 T3

[Tabla 39]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
79			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,49(4H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 2,16-2,23(1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 2,95-3,01 (1H, m), 5,87 (2H, s a), 7,17 (1H, dd, J = 11,7, 8,5 Hz), 7,76-7,82 (2H, m), 9,96 (2H, d, J = 3,8 Hz), 10,82 (1H, s).	
80			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, s), 1,71-1,76 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,55-2,59 (1H, m), 2,89-2,92 (1H, m), 3,25 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,07 (1H, s), 10,45 (1H, s).	
81	831,1(2M+1)			
82	850,9(2M+1)			
83	795,0(2M1)			
84	758,8(2M+1)			
85	750,9(2M+1)			
86	795,1(2M+1)			
87			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,01 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,44 (3H, s), 1,73-1,78 (1H, m), 2,05-2,13 (2H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,89-2,95 (1H, m), 4,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,82 (1H, s), 8,41 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,87 (1H, s), 10,36 (1H, s).	
88			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,70 (3H, s), 2,02-2,08 (1H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 3,15-3,19 (1H, m), 5,16 (2H, c, J = 8,8 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 11,9, 8,8 Hz), 7,85-7,98 (2H, m), 8,62 (1H, s), 8,92 (1H, s), 10,83 (1H, s).	
89			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,65 (3H, s), 2,04-2,11 (1H, m), 2,54-2,62 (3H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,11-3,14 (1H, m), 4,65 (2H, t, J = 5,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,87-7,92 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,91 (1H, s), 10,62 (1H, s).	
90			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,69-1,74 (1H, m), 2,00-2,04 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,87-2,92 (1H, m), 3,24 (6H, s). 3,37-3,52 (12H, m), 3,59 (2H, t, J = 4,5 Hz) 3,80 (2H, t, J = 4,3 Hz), 4,52 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,81 (2H, s a), 7,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,81 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,33 (1H, s).	
91			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,85 (3H, s), 1,98-2,05 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 5,09 (2H, d, J = 2,0 Hz), 5,79 (2H, s a), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,90 (1H, s), 10,36 (1H, s).	
92			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41(4H, s), 1,69-1,74 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 4,74 (2H, 1d, J = 15,0, 3,1 Hz), 5,79 (2H, s a), 6,34-6,61 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,90 (1H, s), 10,40 (1H, s).	
93	837,0(2M+1)			
94			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41(4H, s), 1,69-1,74 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 2,71-2,75 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 4,49-4,81 (4H, m), 5,05-5,11 (1H, m), 5,79 (2H, s a), 7,12(1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,88 (1H, s), 10,36 (1H, s).	
95	801,0(2M+1)			

ES 2 476 605 T3

[Tabla 40]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
96			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,42 (3H, s), 1,70-1,78 (1H, m), 1,97-2,04 (3H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,49 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,86 (2H, s a), 7,10 (1H, d, J = 7,8 Hz) 7,28 (1H, 1 J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,77-7,78 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,32 (1H, s).	
97			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,70-1,75 (1H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,67-2,93 (1H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,74-4,88 (2H, m), 5,81 (2H, s a), 7,10 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,77-7,78 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,33 (1H, s).	
98			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,74-1,76 (7H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 4,71 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,44-5,49 (1H, m), 5,81 (2H, s a), 7,10 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (2H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,36 (1H, s), 10,30 (1H, s).	
99	799,0(2M+1)			
100	827,0(2M+1)			
101	867,1(2M+1)			
102	865,1(2M+1)			
103	382			
104	412			
105			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41(4H, s), 1,69-1,74 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 4,49 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,82 (2H, s a), 7,12 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28 (1H, 1 J = 7,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,80 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,88 (1H, s), 10,34 (1H, s).	
106			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,69-1,76 (3H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 4,45 (2H, 1 J = 6,4 Hz), 5,80 (2H, s a), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,88 (1H, s), 10,34 (1H, s).	
107			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,47-1,54 (1H, m), 1,86 (3H, s), 2,03-2,09 (1H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 3,09-3,15 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,08-5,11 (2H, m), 5,76 (2H, s a), 7,04-7,06 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,68-7,70 (1H, m), 7,79 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,89 (1H, s), 10,39 (1H, s).	
108	412			
109	398			
110			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,45 (3H, s), 1,75-1,81 (1H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,90.2,97 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,27-7,36 (2H, m), 7,77-7,79 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,8 Hz), 13,27 (1H, s).	
111			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,45 (3H, s), 1,75-1,80 (1H, m), 2,07-2,14 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,90.2,97 (1H, m), 5,28 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,32 (3H, m), 7,57 (2H, dd, J = 8,3, 5,6 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,7, 2,7 Hz), 7,78-7,81 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz), 10,36 (1H, s).	
1,12	441			

ES 2 476 605 T3

[Tabla 41]

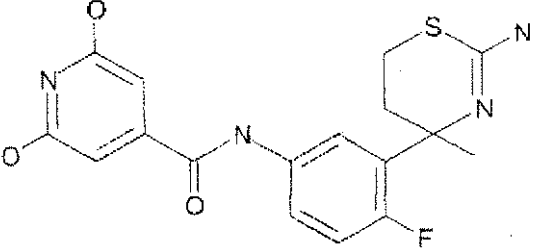
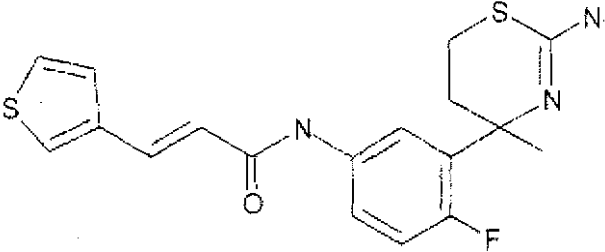
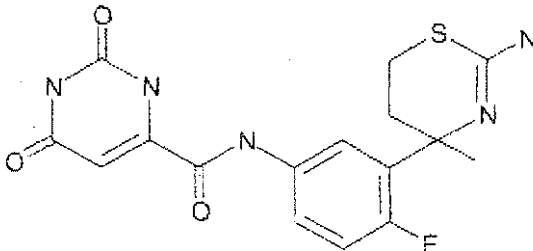
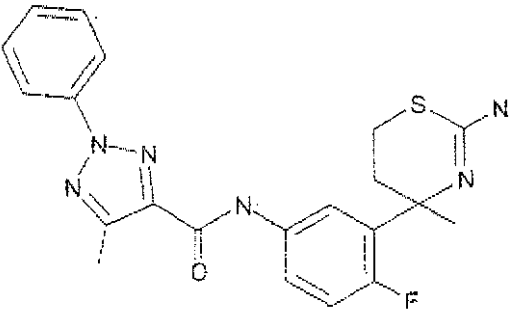
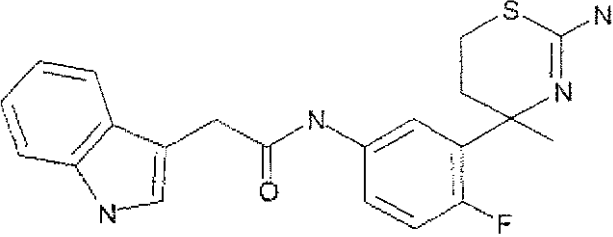
Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
113			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,43 (3H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 2,05-2,13(7H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 5,75 (2H, s), 7,12(1H, d, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,74-7,80 (2H, m), 8,66 (1H, s), 8,93 (1H, s), 10,44 (1H, s).	
114			RMN de 1H (DMSO-d6): δ 1,47 (3K s), 1,77-1,82(1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,57-2,62 (1H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,00 (1H, s a), 5,89 (2H, s a), 7,12 (1H, dd, J = 11,4, 8,8 Hz), 7,58-7,63 (1H, m), 7,72-7,82 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,39 (1H, s), 10,34 (1H, s).	
115	416			
116			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,47(4H, s), 1,76-1,81 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 4,47 (3H, s), 5,87 (2H, s a), 7,13 (1H, dd, J = 12,0, 8,7 Hz), 7,79 (2H, ddd, J = 18,3, 8,0, 3,1 Hz), 8,89 (1H, s), 9,23 (1H, s), 10,72 (1H, s).	
117			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,48(3H, s), 1,77-1,82 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,57-2,62 (1H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,32 (3H, s), 4,56-4,59 (2H, m), 5,87 (2H, s a), 6,27-6,33 (1H, m), 6,75 (1H; d, J = 12,4 Hz), 7-13 (1H, dd, J = 11,9, 8,8 Hz), 7,77-7,83 (2H, m), 8,77 (1H, s), 9,25 (1H, s), 10,64 (1H, s).	
118	418			
119	361			
120	825,1(2M+1)			
121	416			
122			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 1,41 (3H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,98-2,05 (1H, m), 2,21 (6H, s), 2,55-2,60 (1H, m), 2,67 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,86-2,93 (1H, m), 4,48 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,79 (2H, s a), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,79 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 10-33 (1H, s).	
123	395			
124	414			
125	417			
126			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,45 (3H, s), 1,75-1,81 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,92-2,99 (1H, m), 3,88 (6H, s), 5,81 (2H, s a), 7,08 (1H, dd, J = 11,6, 8,8 Hz), 7,50-7,55 (1H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 10,07 (1H, s).	
127	380			
128	372			
129	418			
130	412			
131			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,48 (3H, s), 1,77-1,82 (1H, m), 2,18-2,25 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 4,72 (2H, t, J = 13,8 Hz), 6,45 (1H, t, J = 53,9 Hz), 7,10-7,15 (1H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,50 (1H, s), 8,87 (1H, s), 10,47 (1H, s).	
132			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 1,49 (3H, s), 1,78-1,83 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,94-3,01 (1H, m), 4,61-4,86 (4H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,75-7,79 (2H, m), 8,43 (1H, s), 8,84 (1H, s), 10,43 (1H, s).	
133	400			

ES 2 476 605 T3

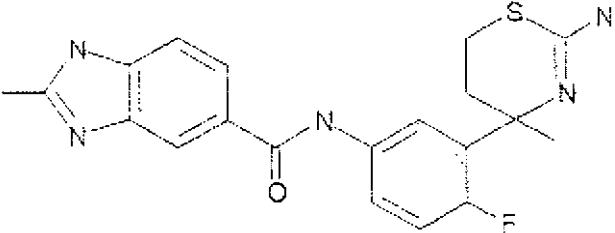
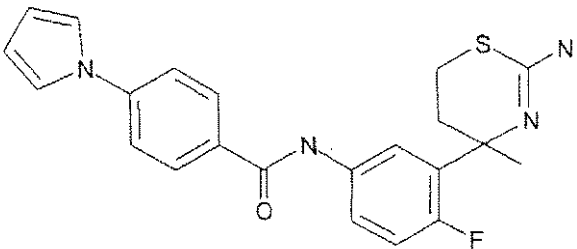
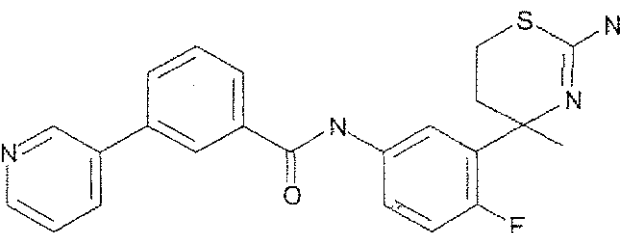
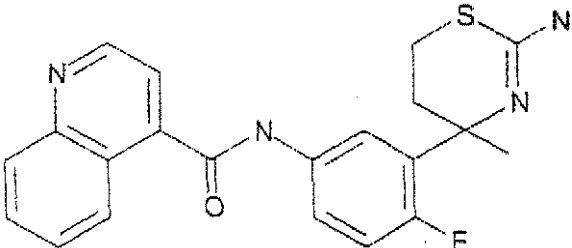
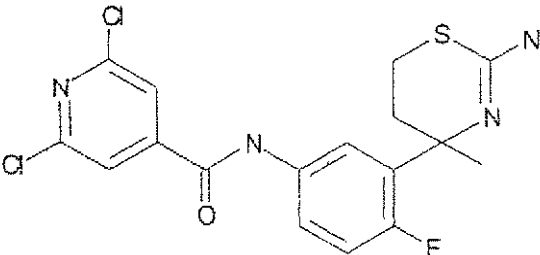
[Tabla 42]

Nº de Compuesto	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
134			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (3H, s), 1,78-1,83 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,95-3,01 (1H, m), 4,44 (2H, c, J = 7,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 11,6, 9,1 Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 8,35 (1H, s), 8,83 (1H, s), 10,41 (1H, s)	
135	411			
136	412			
137			RMN 1H (CDCl3) δ : 1,63 (3H, s), 1,81-1,91 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 3,2, 0,6Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,02 (1H, dd, 8,0 1,8Hz), 7,07 (1 H,d, 32Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,9Hz), 7,26 (1H,dd, 1,8 0,6Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,0Hz).	
138	400			
139	246			
140	356			
141	376			
142	410			
143	378			
144	398			
145	432			
146	529			
147	377			
148	438			
149	390			
150				212,2
151				211,0 266,3 301,8
152				285,2
153	403			
154	403			
155	404			
156	388			
157	389			
158	412			
159	380			
160	381			
161			RMN 1H (DMSO-d6) δ : 1,47 (3H, s), 1,77-1,82 (1H, m), 2,15-2,21 (8H, m), 2,56-2,67 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 4,21 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,88 (2H, s a), 7,11 (1H, dd, J = 11,6, 9,3 Hz), 7,59-7,61 (1H, m), 7,73-7,80 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,6 Hz). 8,37 (1H, s), 10,33 (1H, s).	
162	402			
163	408			
164	464			
165	459			
166	404			
167	420			
168	375			
169	432			
170	380			
171	376			

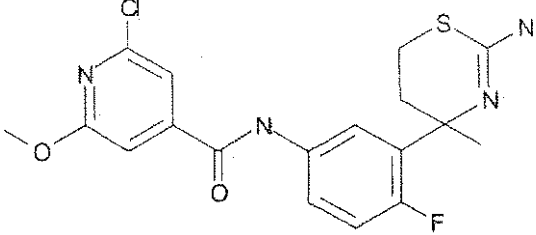
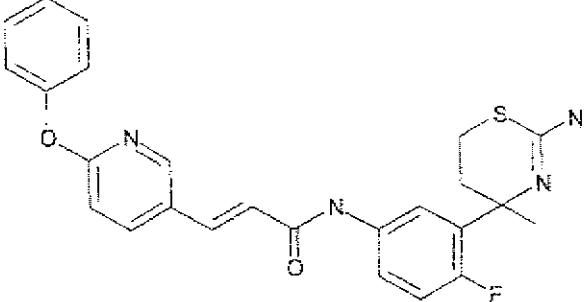
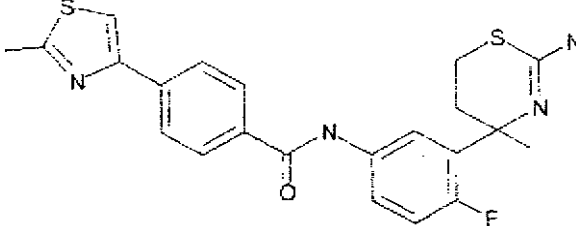
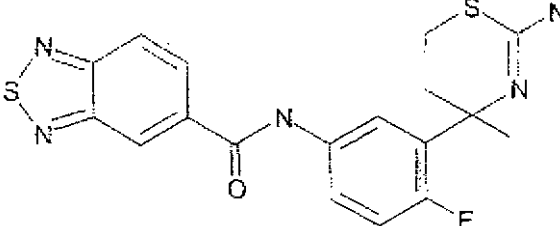
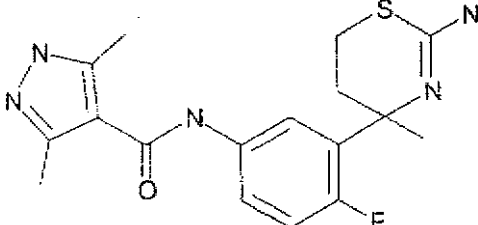
[Tabla 43]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
172		
173		459
174		403
175		426
176		393

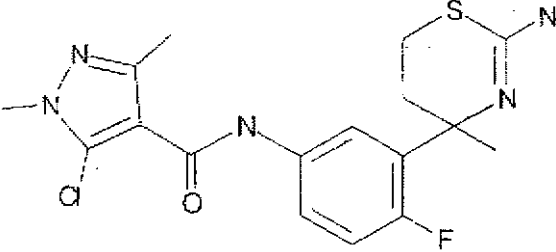
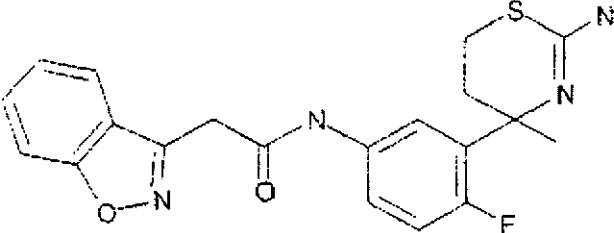
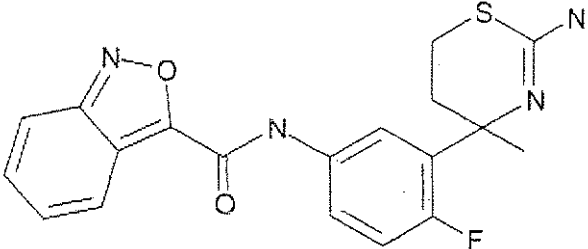
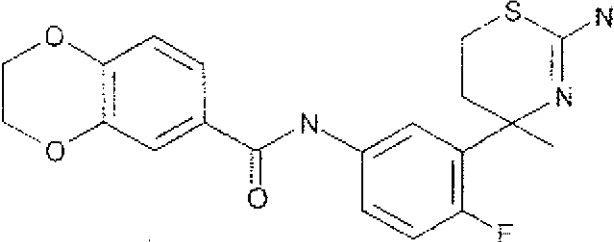
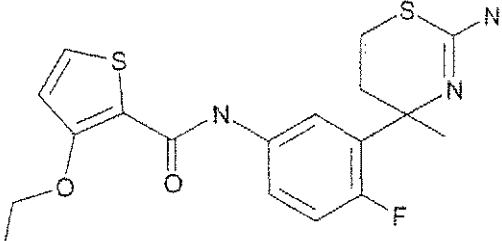
[Tabla 44]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
177		359
178		402
179		447
180		435
181		396

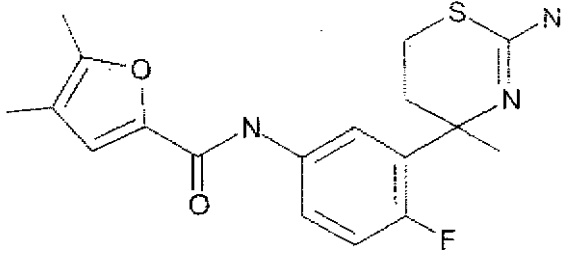
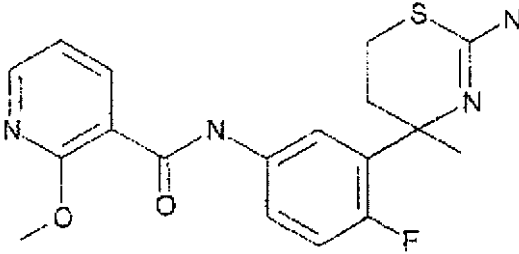
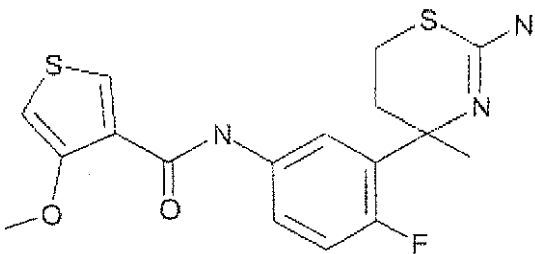
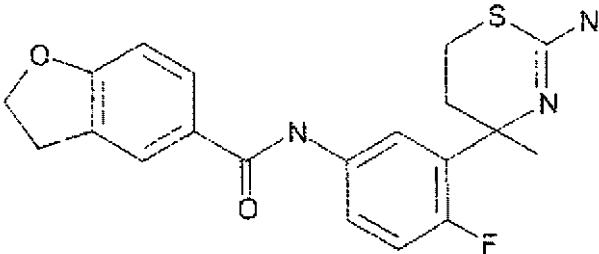
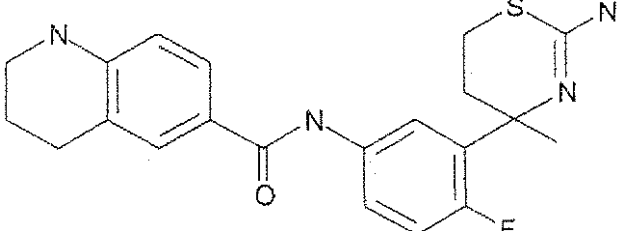
[Tabla 45]

Compuesto N°	Estructura	EM (M+1)
182		376
183		385
184		375
185		378
186		412

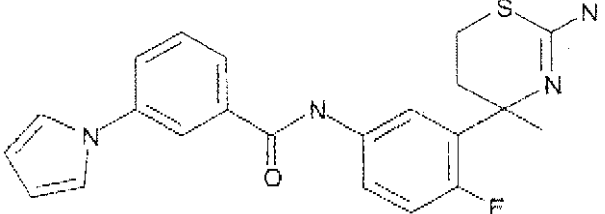
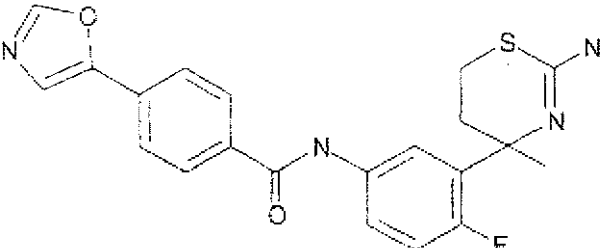
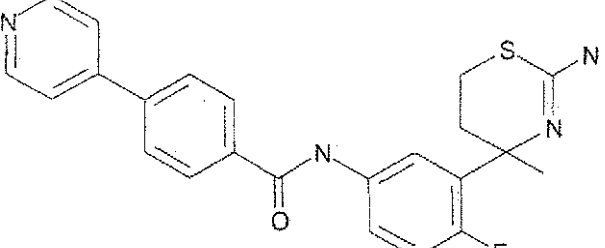
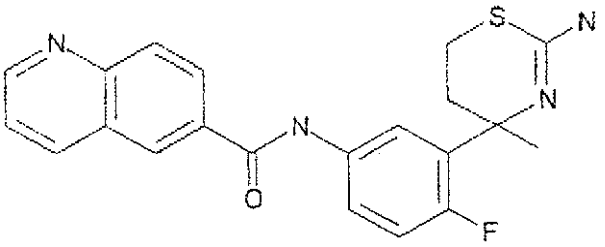
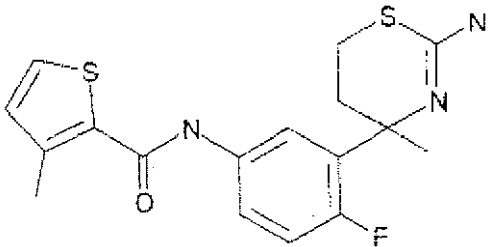
[Tabla 46]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
187		366
188		429
189		364
190		404
191		439

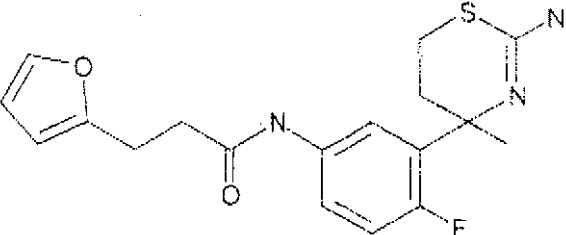
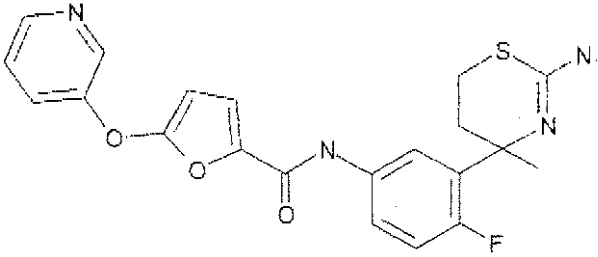
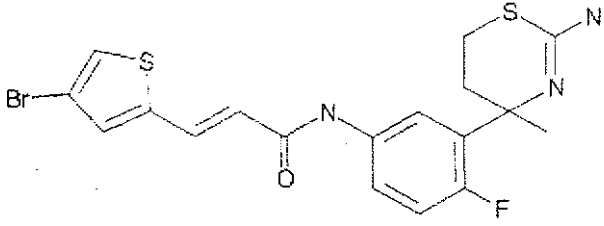
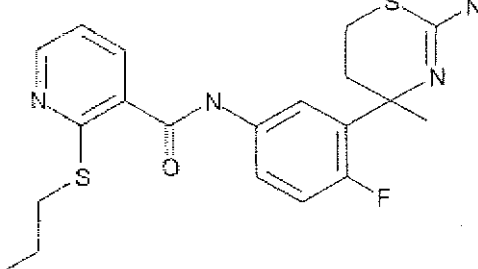
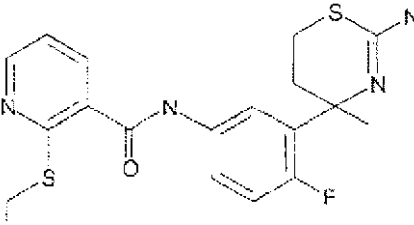
[Tabla 47]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
192		412
193		426
194		393
195		352
196		414

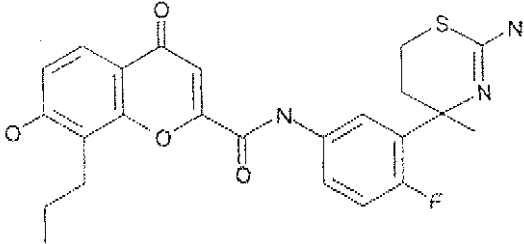
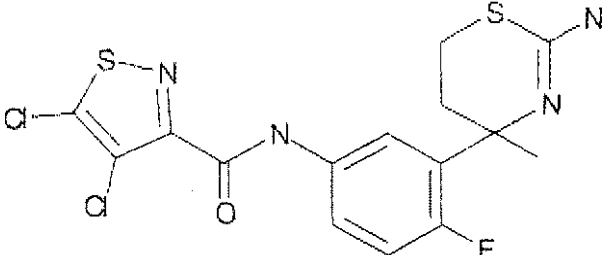
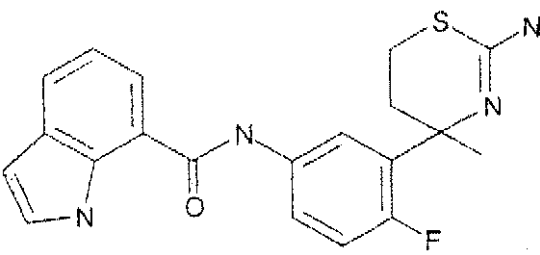
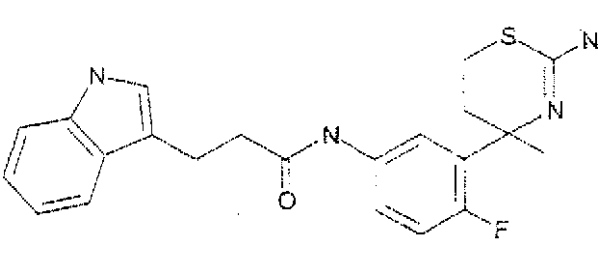
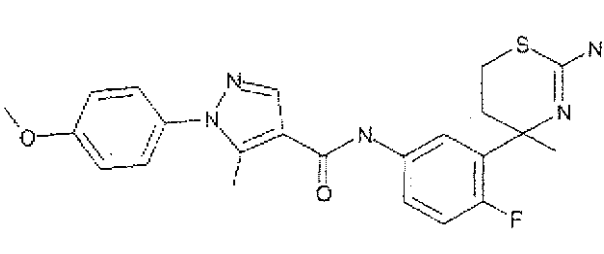
[Tabla 48]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
197		
198		414
199		364
200		397
201		428

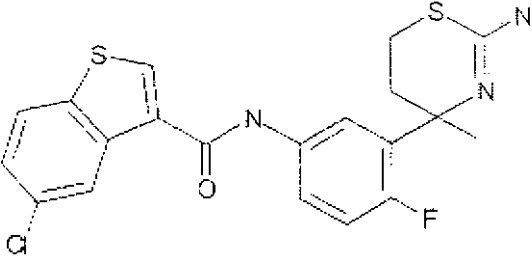
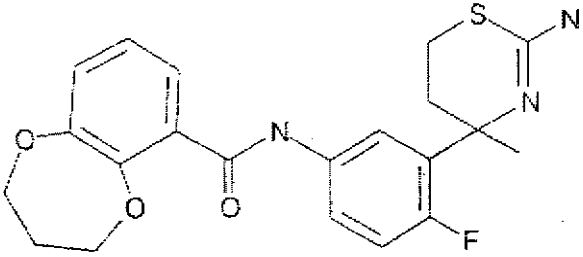
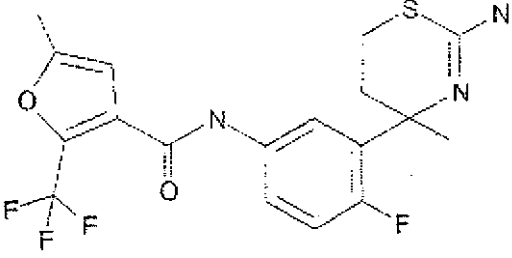
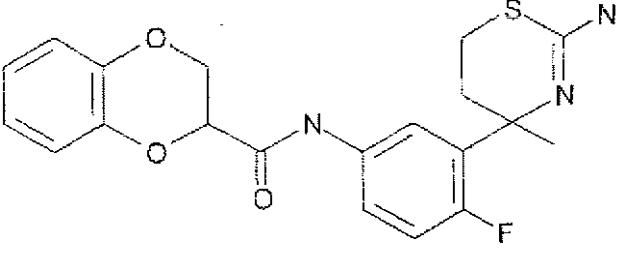
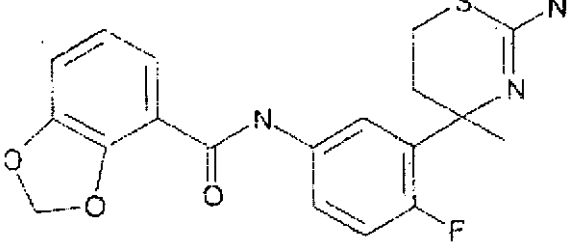
[Tabla 49]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
202		
203		398
204		410
205		422
206		395

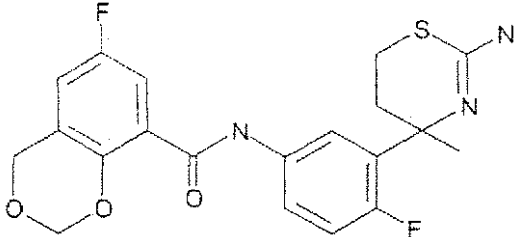
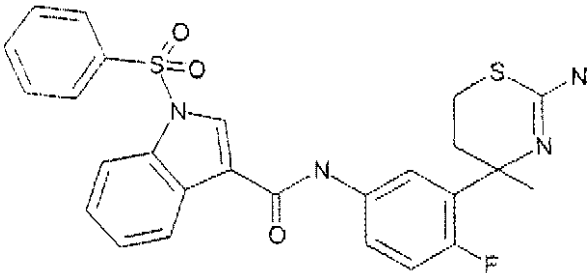
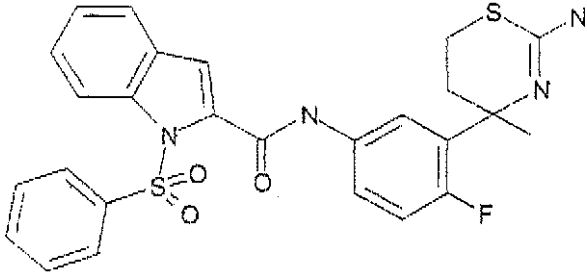
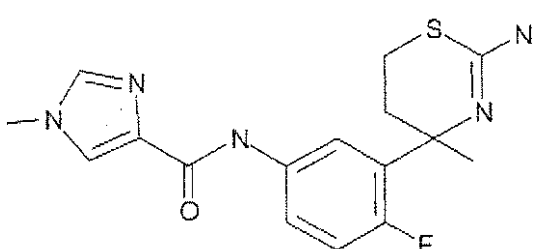
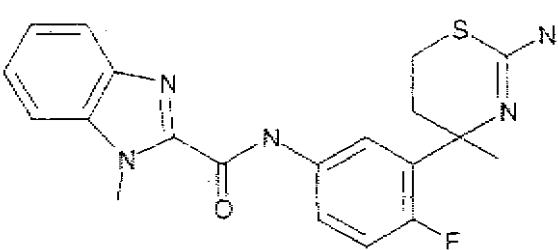
[Tabla 50]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
207		414
208		410
209		402
210		
211		

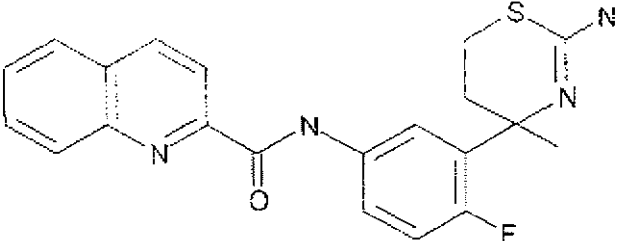
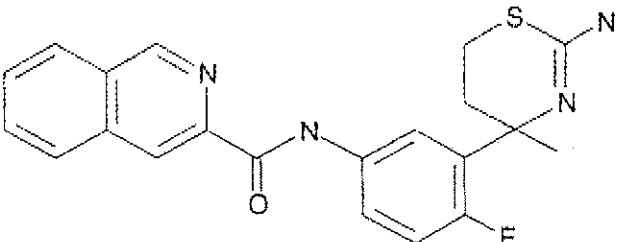
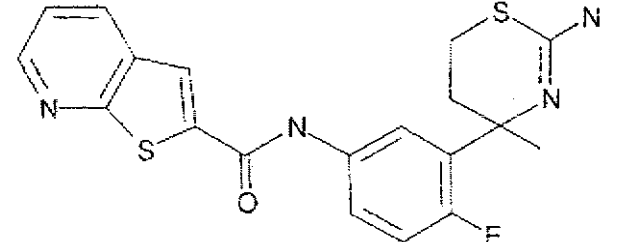
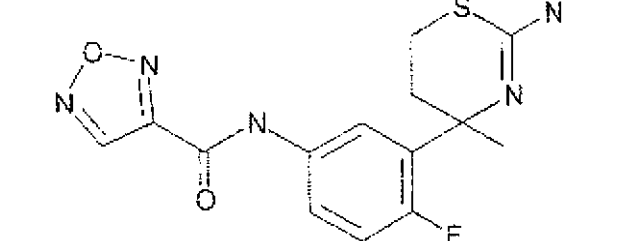
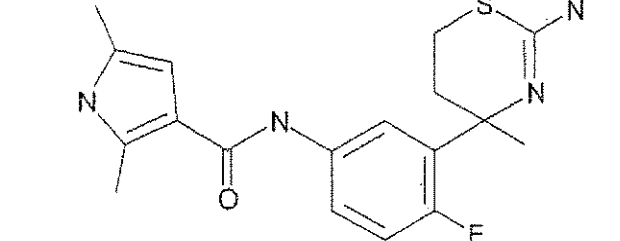
[Tabla 51]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
212		433
213		466
214		464
215		427
216		400

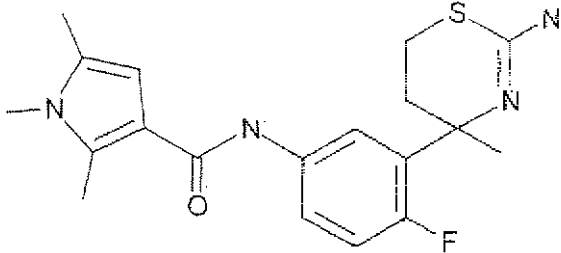
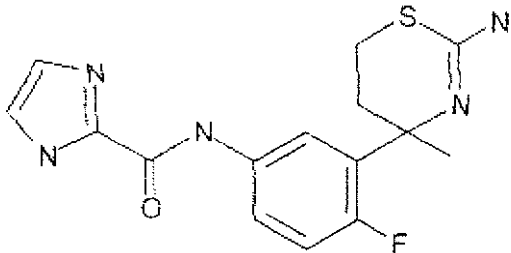
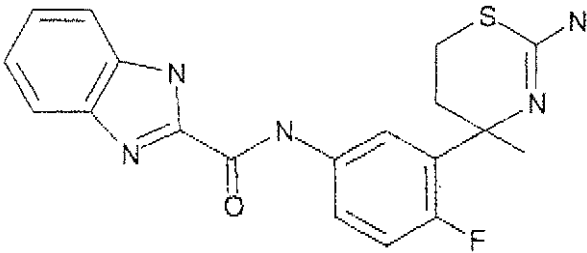
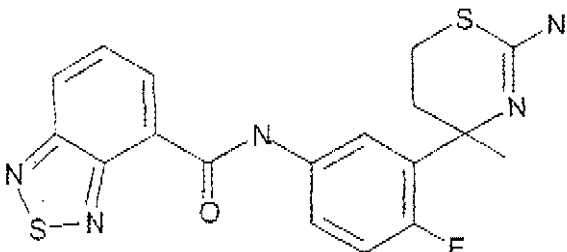
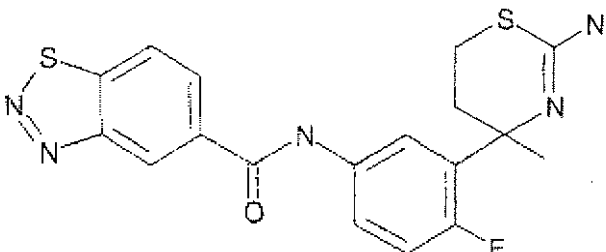
[Tabla 52]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
217		442
218		386
219		402
220		362
221		

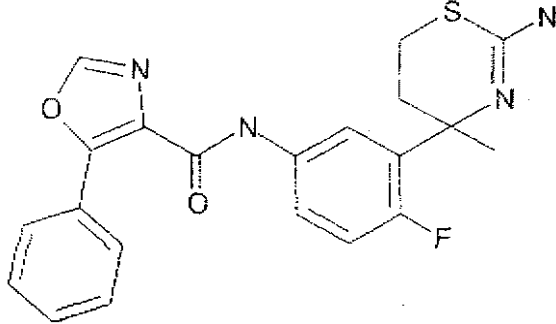
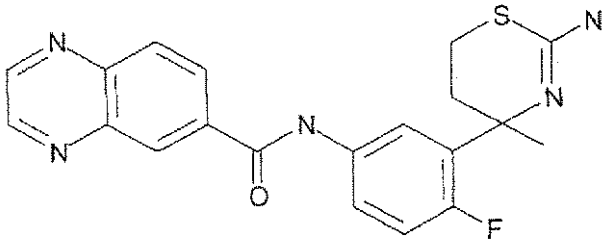
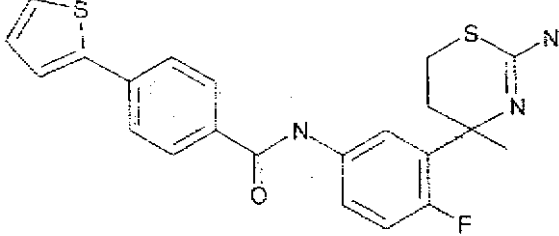
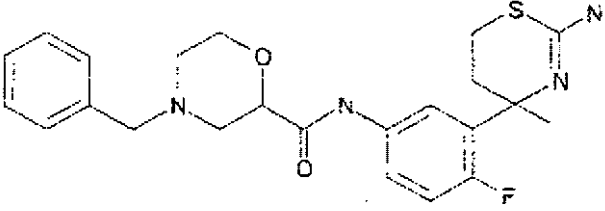
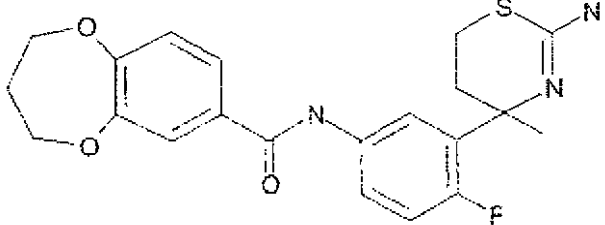
[Tabla 53]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
222		399
223		
224		352
225		402
226		395

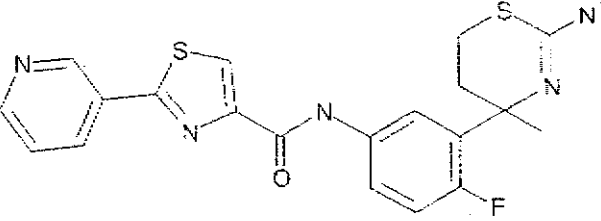
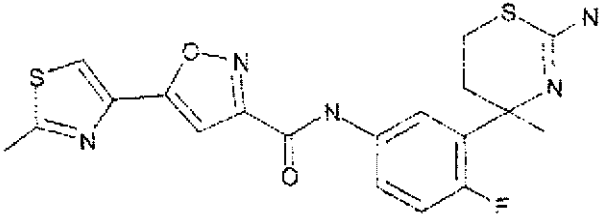
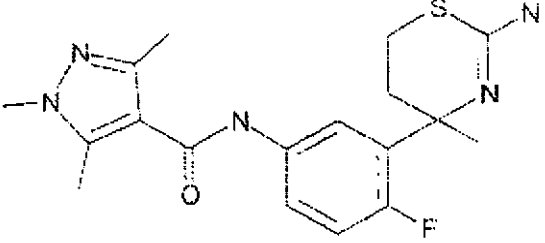
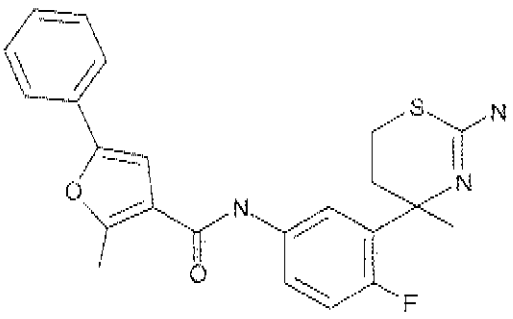
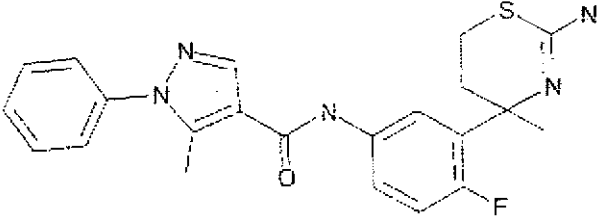
[Tabla 54]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
227		362
228		375
229		380
230		
231		400

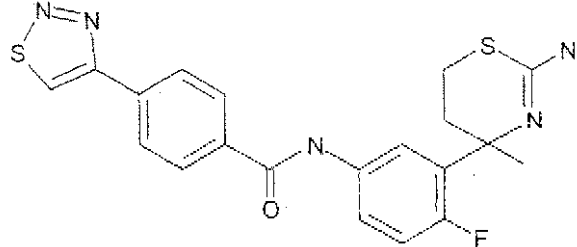
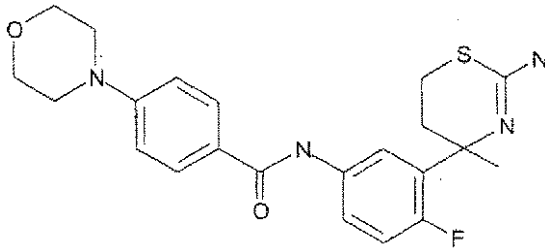
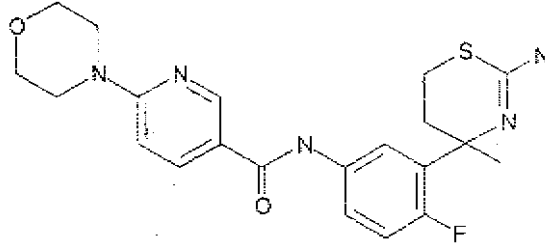
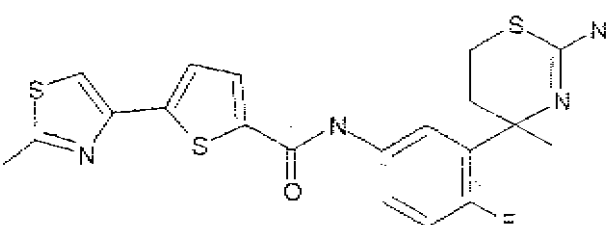
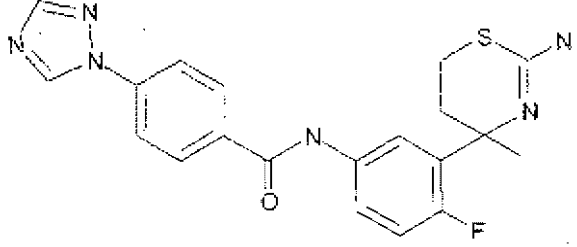
[Tabla 55]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
232		
233		
234		422
235		395
236		364

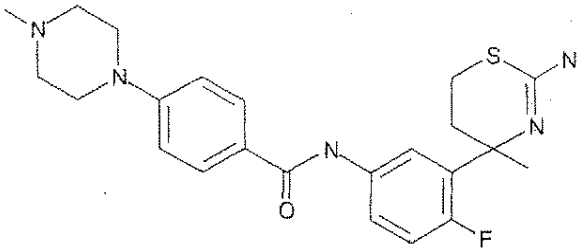
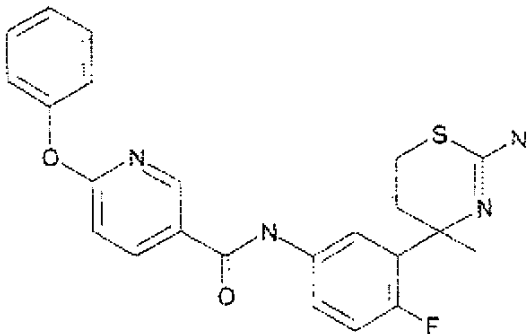
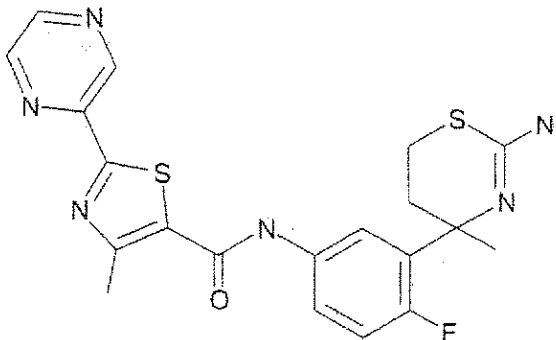
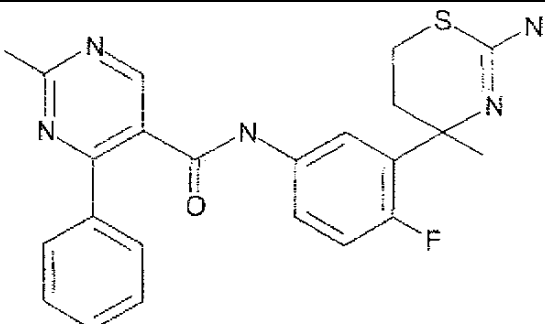
[Tabla 56]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
237		362
238		427
239		455
240		420
241		406

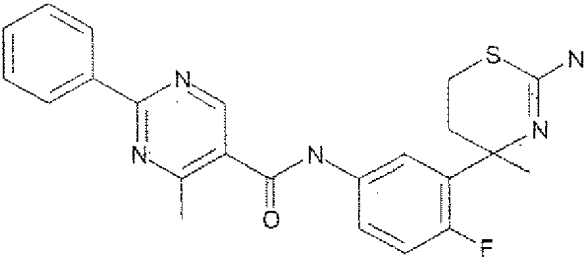
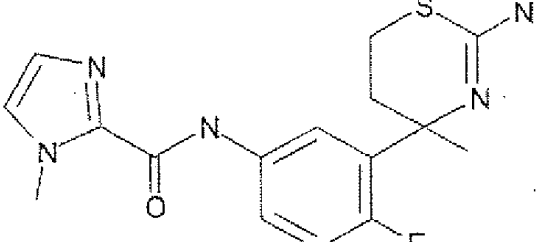
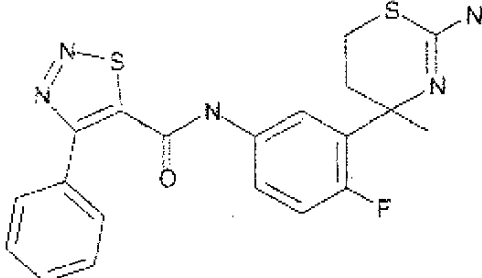
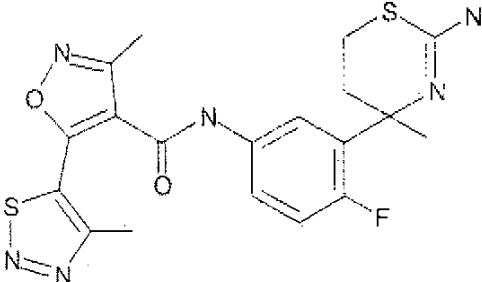
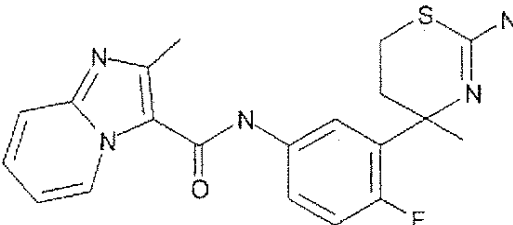
[Tabla 57]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
242		471
243		406
244		420
245		383
246		

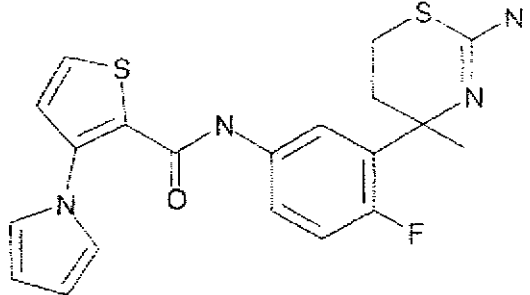
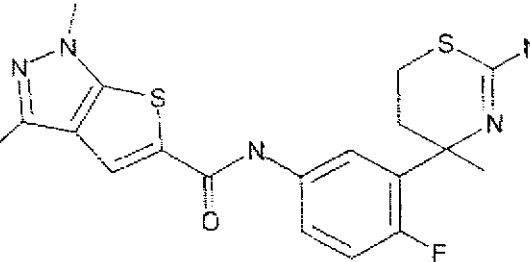
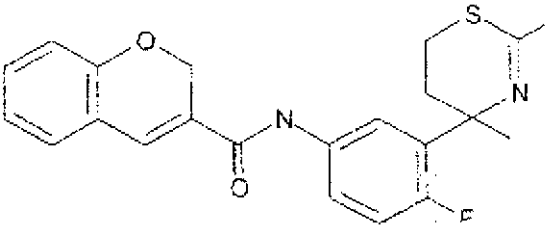
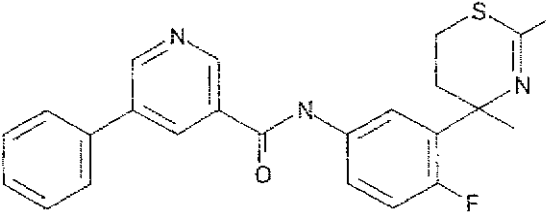
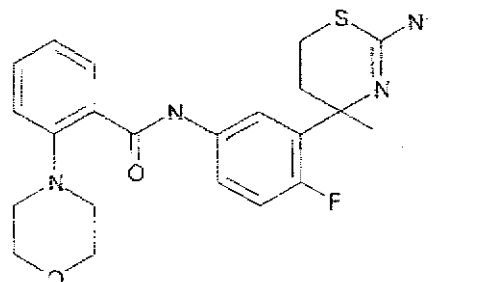
[Tabla 58]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
247		455
248		435
249		416
250		416

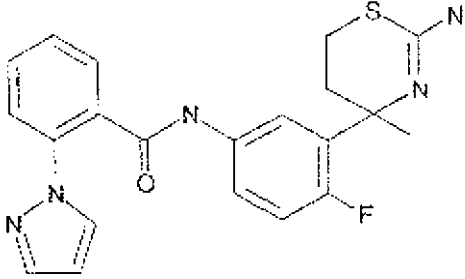
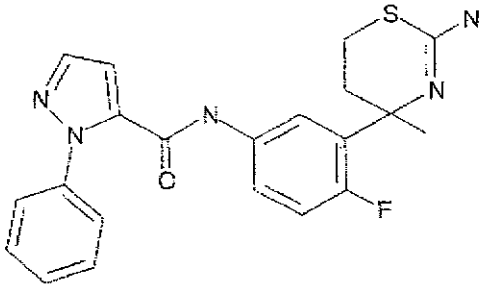
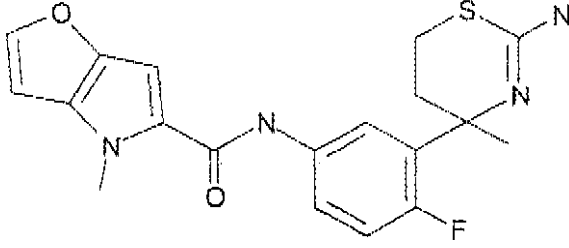
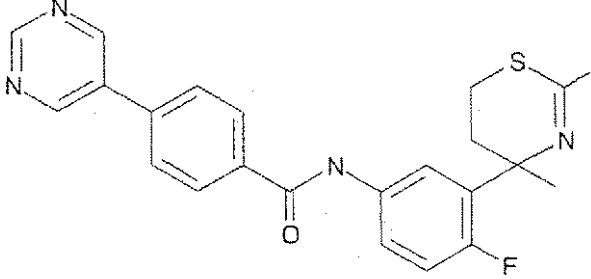
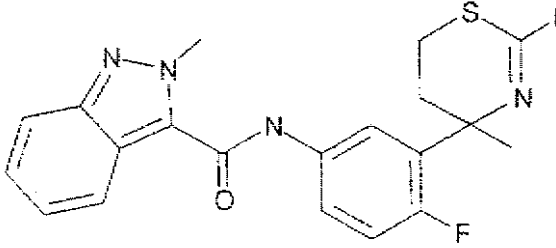
[Tabla 59]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
251		402
252		388
253		420
254		
255		524

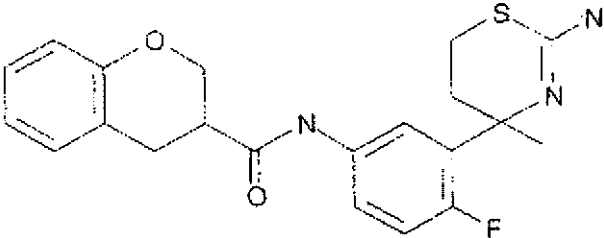
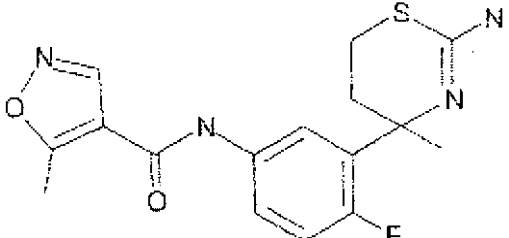
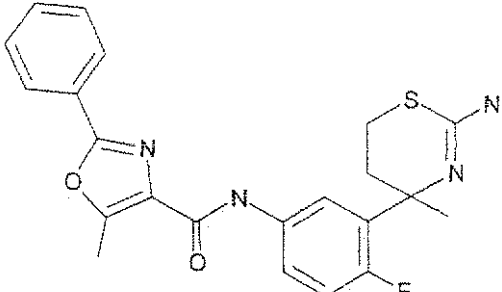
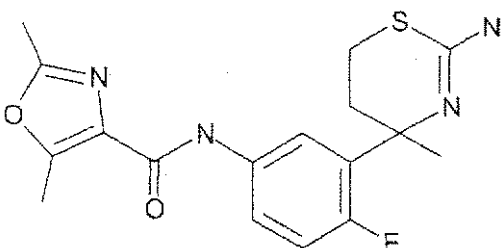
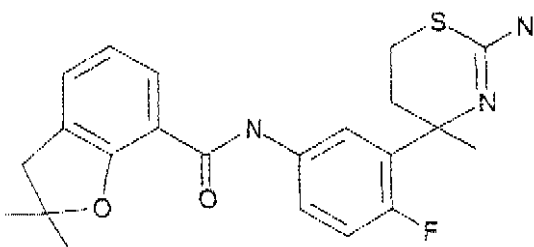
[Tabla 60]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
256		348
257		
258		395
259		395
260		402

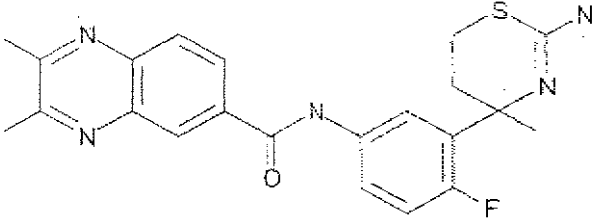
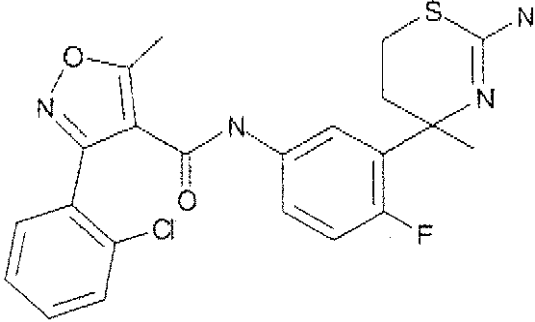
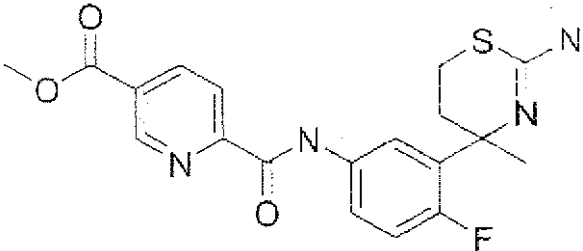
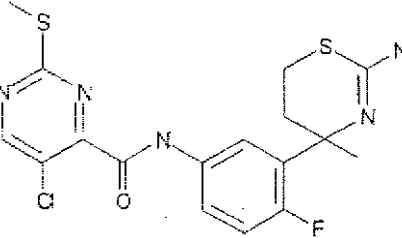
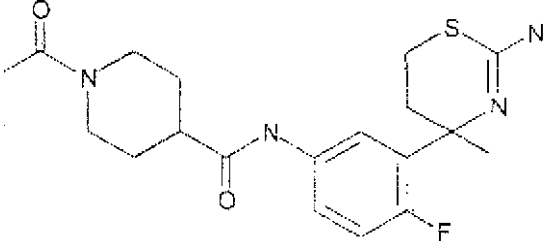
[Tabla 61]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
261		336
262		
263		
264		
265		398

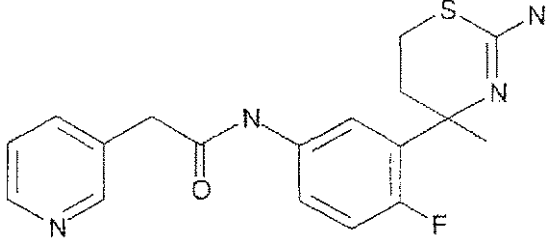
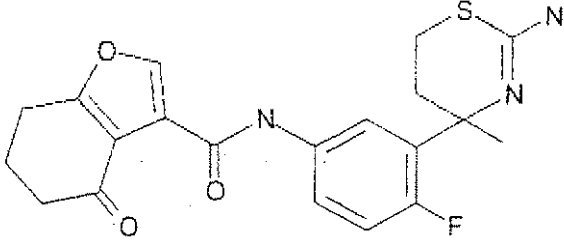
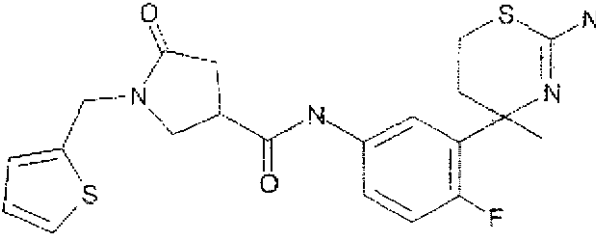
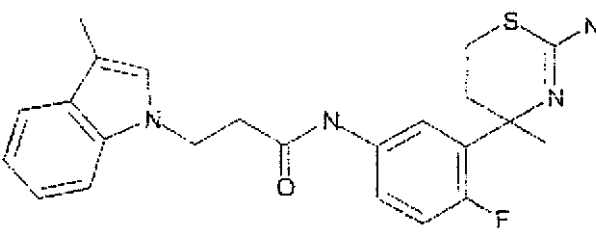
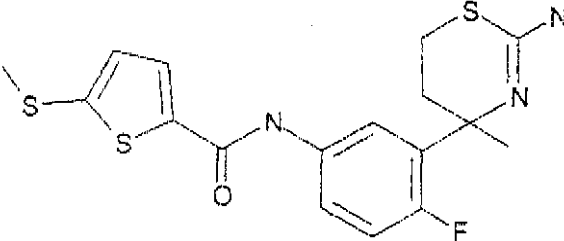
[Tabla 62]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
266		402
267		402
268		
269		396
270		427

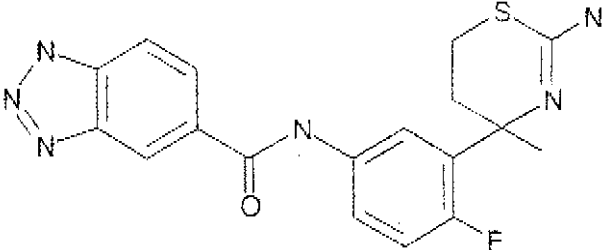
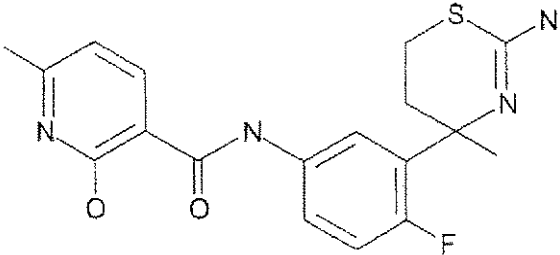
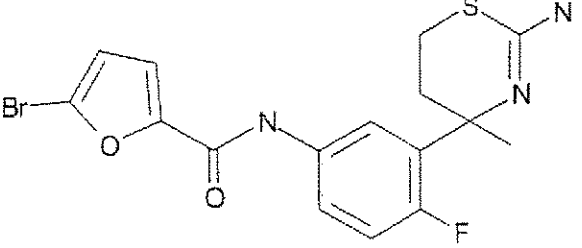
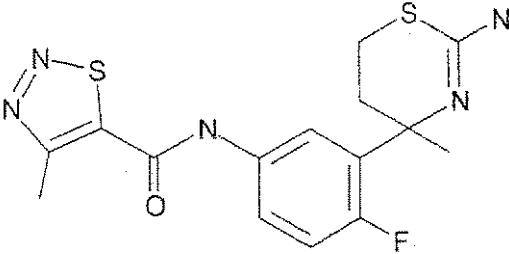
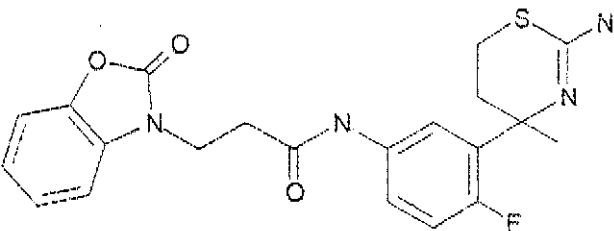
[Tabla 63]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
271		444
272		416
273		429
274		
275		376

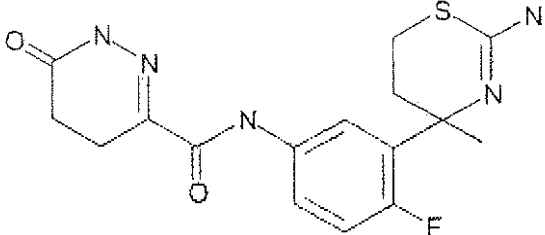
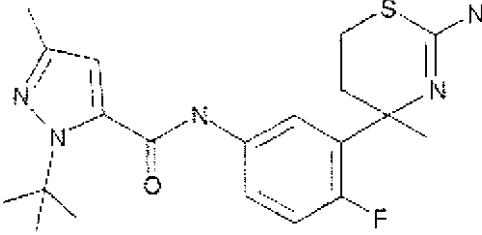
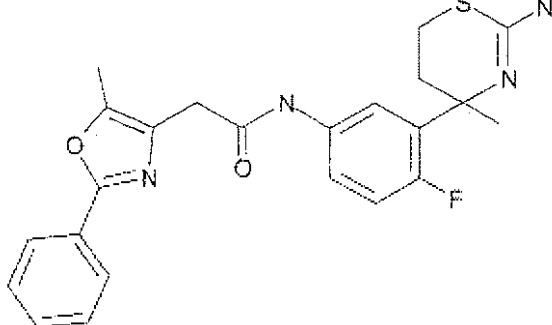
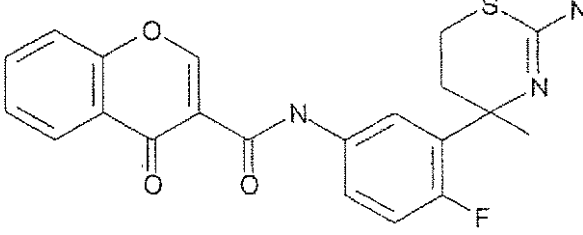
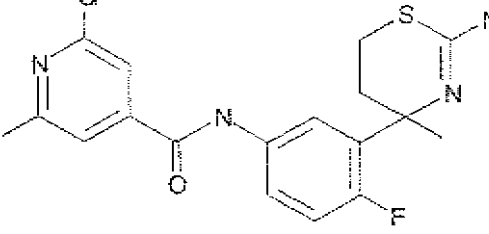
[Tabla 64]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
276		425
277		425
278		429
279		430
280		

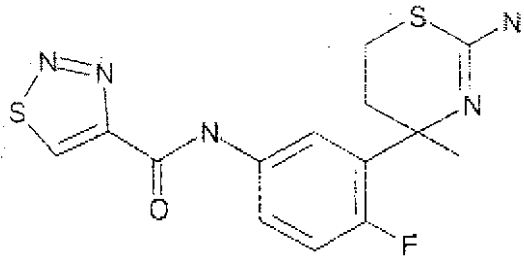
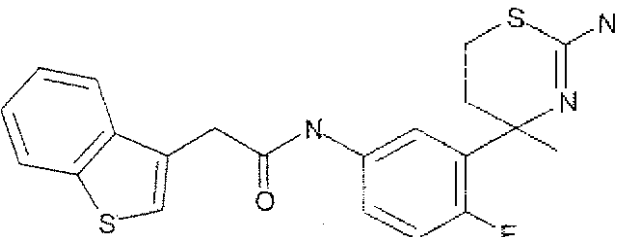
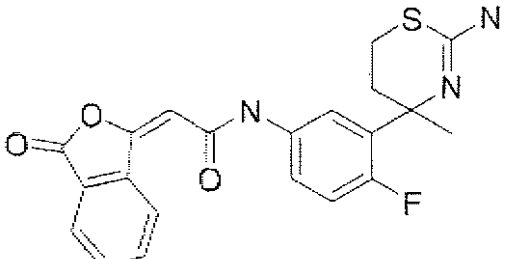
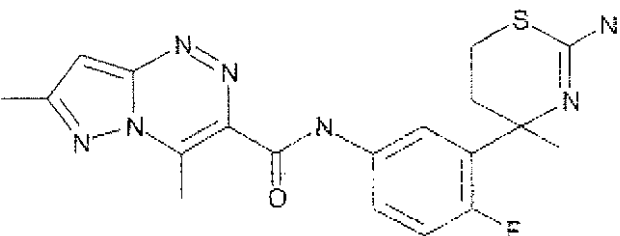
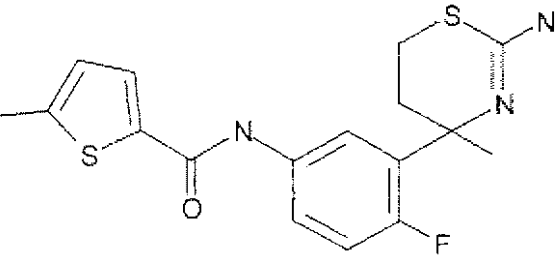
[Tabla 65]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
281		448
282		411
283		
284		438
285		

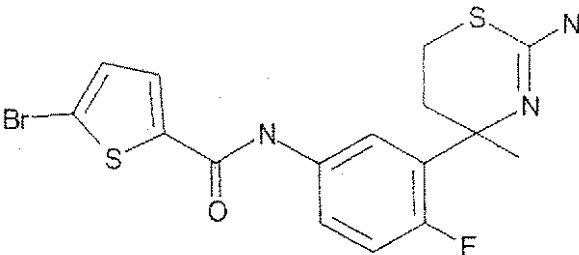
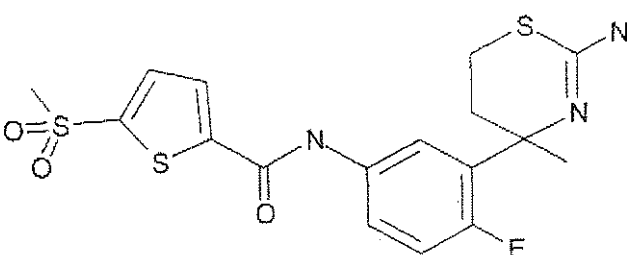
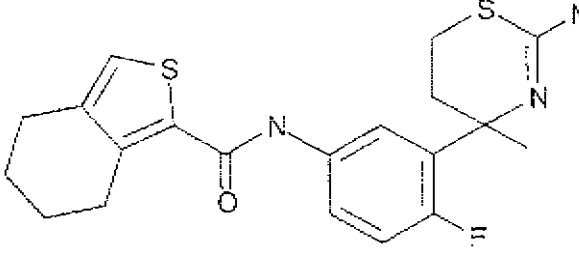
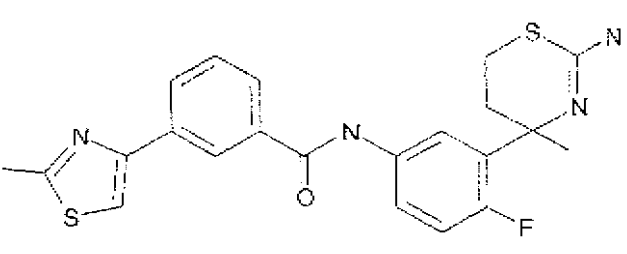
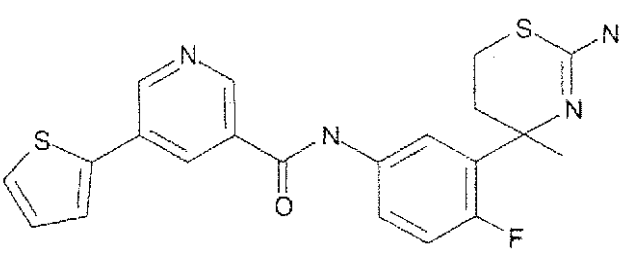
[Tabla 66]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
286		437
287		437
288		348
289		429
290		448

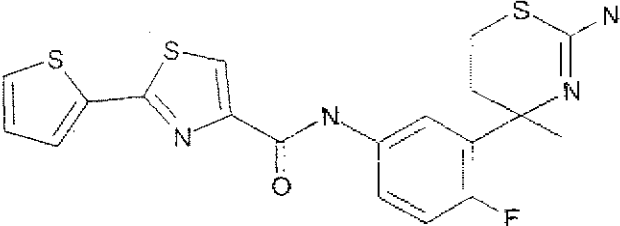
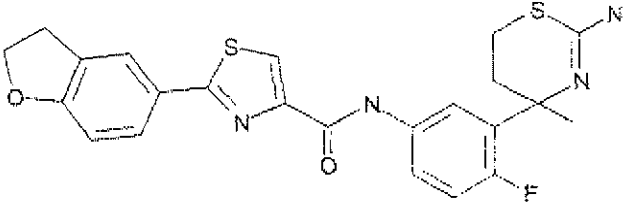
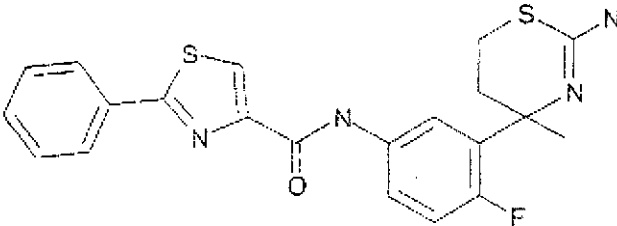
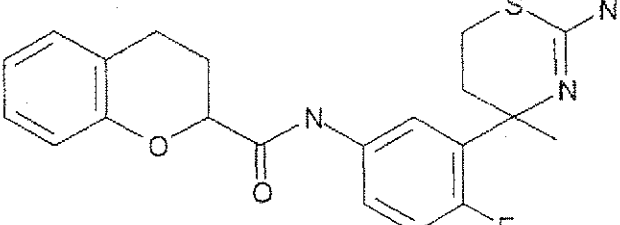
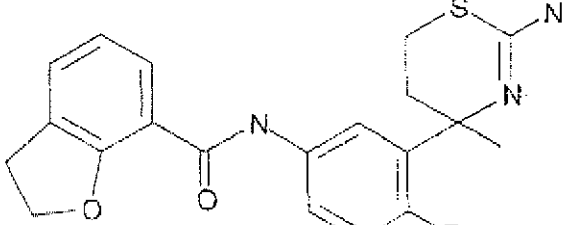
[Tabla 67]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
291		398
292		
293		419
294		
295		422

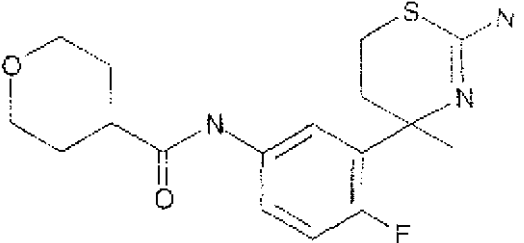
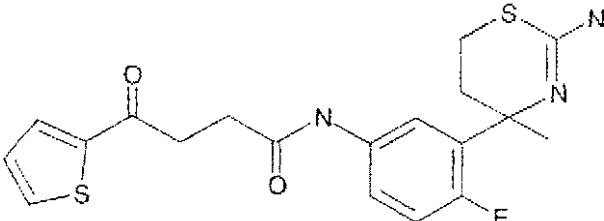
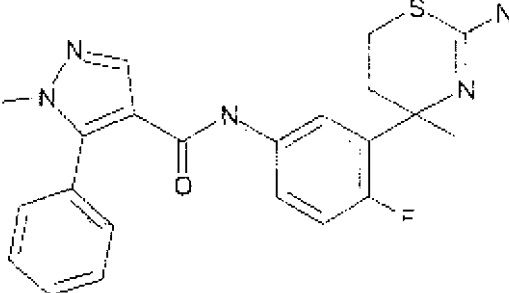
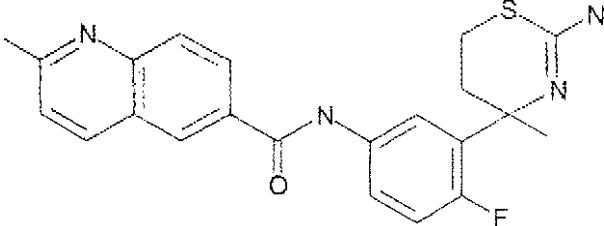
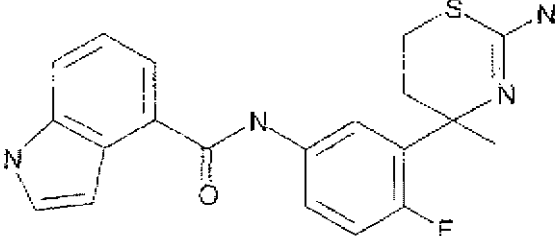
[Tabla 68]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
296		430
297		410
298		410
299		410
300		401

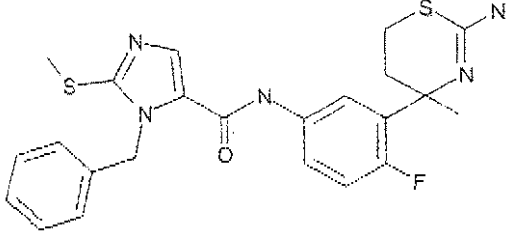
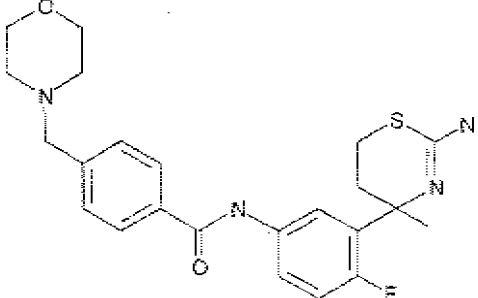
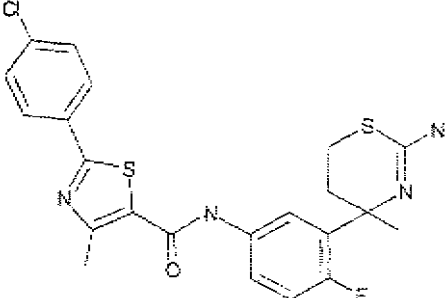
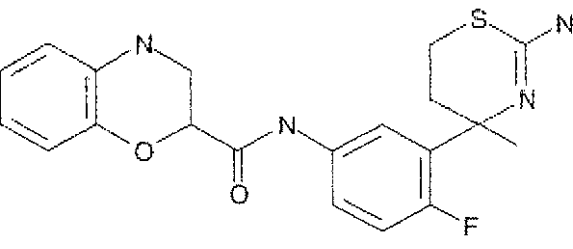
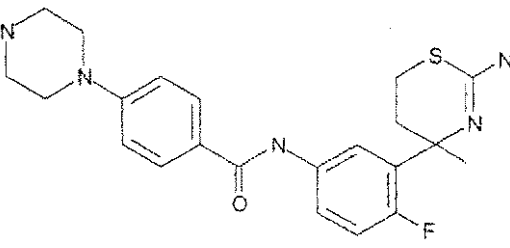
[Tabla 69]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
301		
302		400
303		349
304		426
305		363

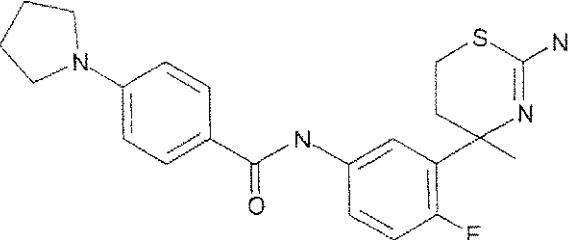
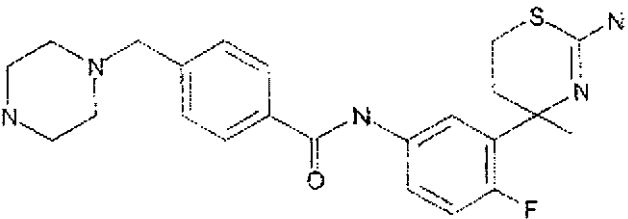
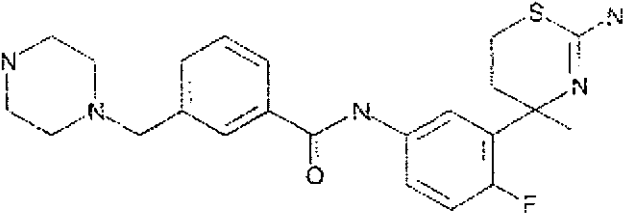
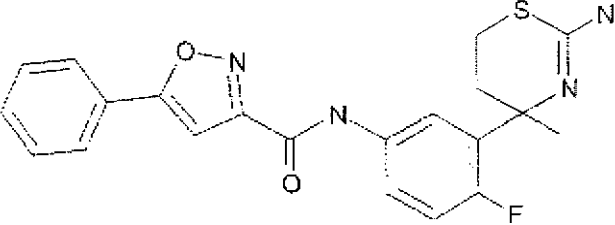
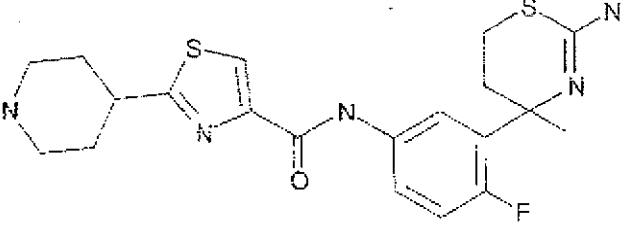
[Tabla 70]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
306		415
307		
308		424
309		406
310		383

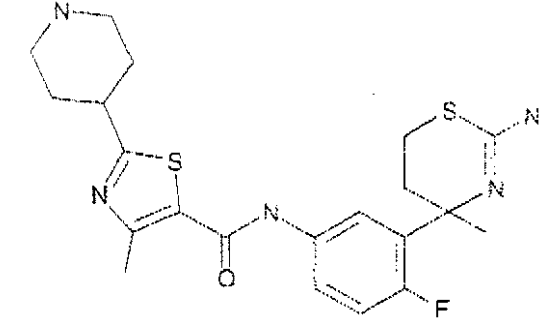
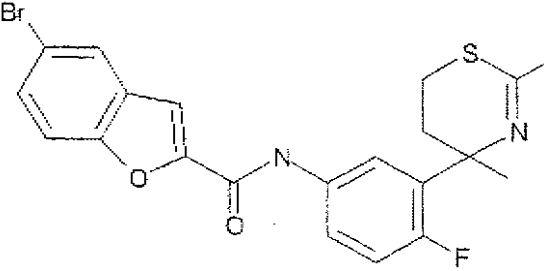
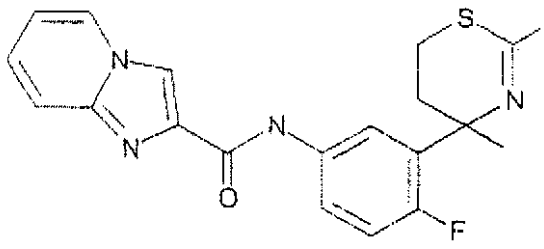
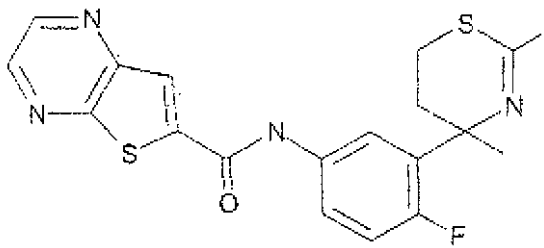
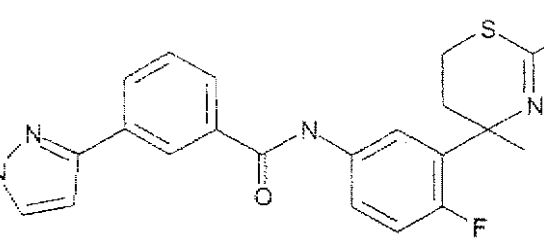
[Tabla 71]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
311		470
312		422
313		476
314		401
315		428

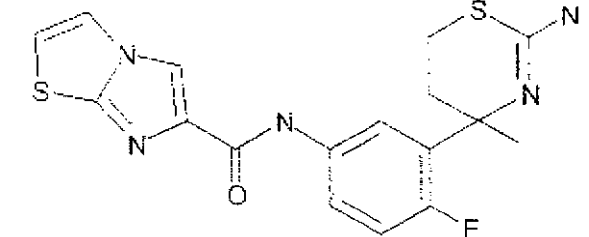
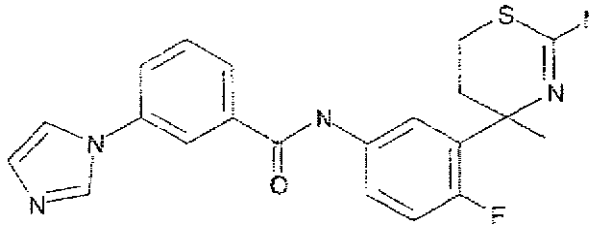
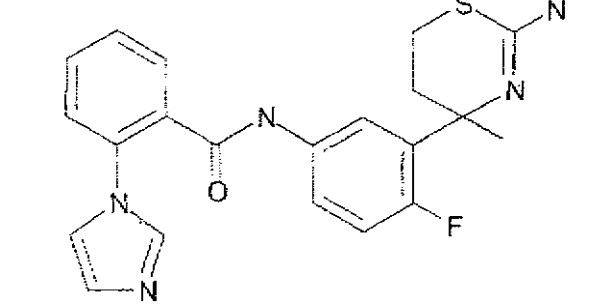
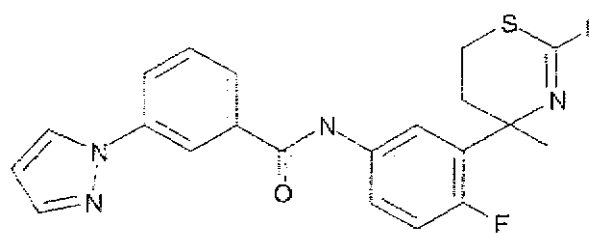
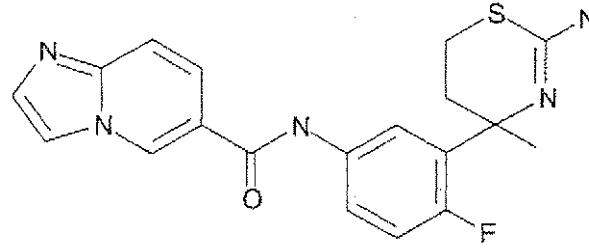
[Tabla 72]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
316		413
317		442
318		442
319		411
320		434

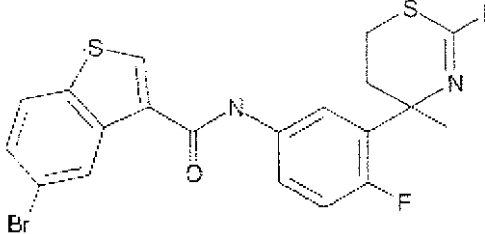
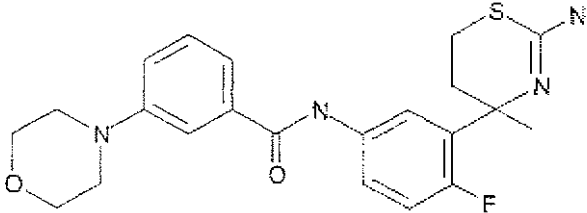
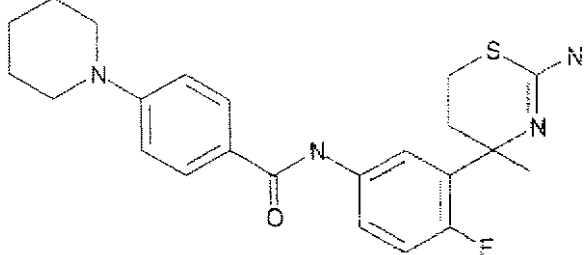
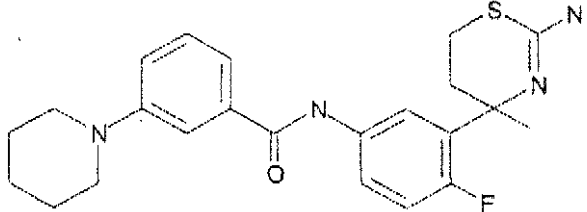
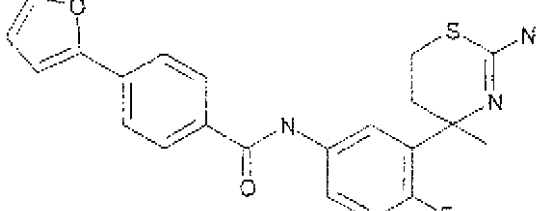
[Tabla 73]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
321		
322		463
323		
324		
325		410

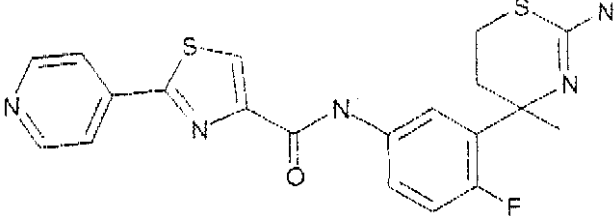
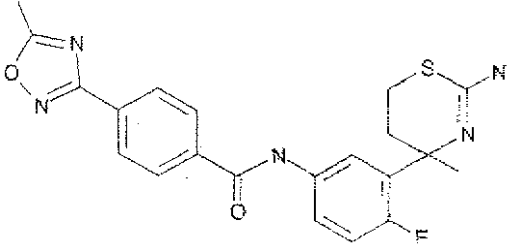
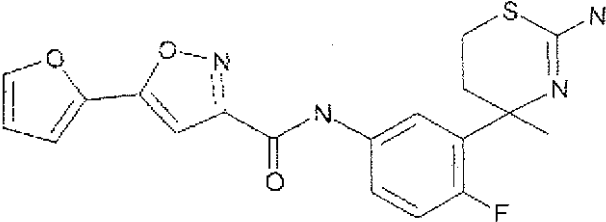
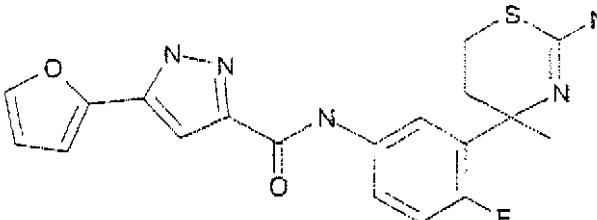
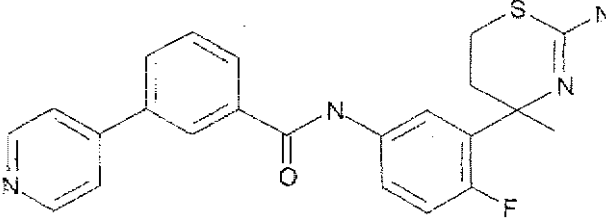
[Tabla 74]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
326		390
327		410
328		410
329		410
330		384

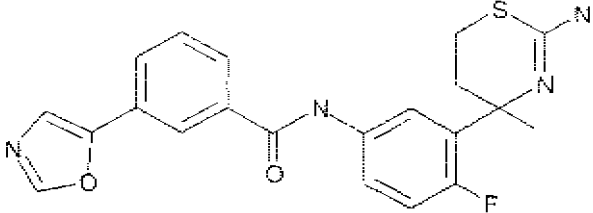
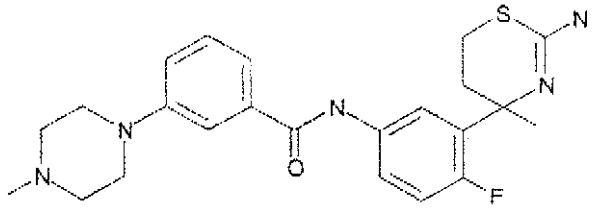
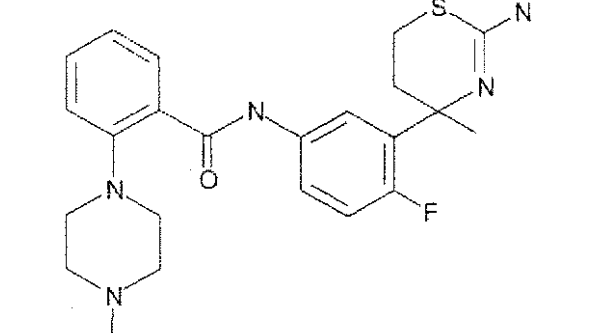
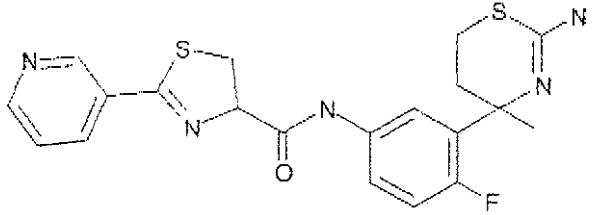
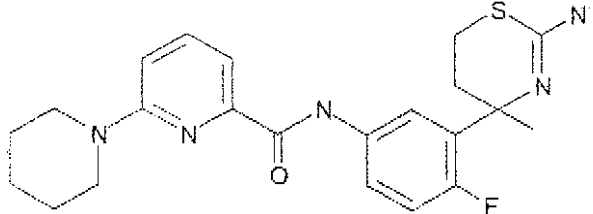
[Tabla 75]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
331		479
332		429
333		427
334		427
335		410

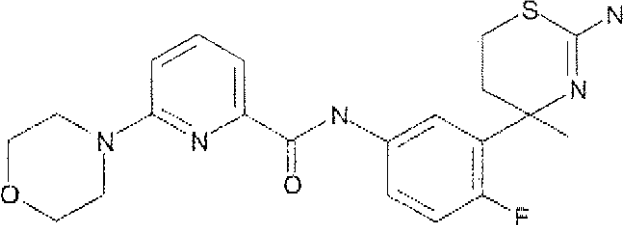
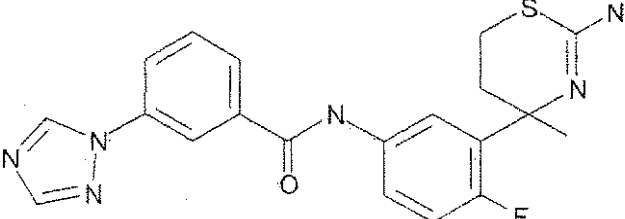
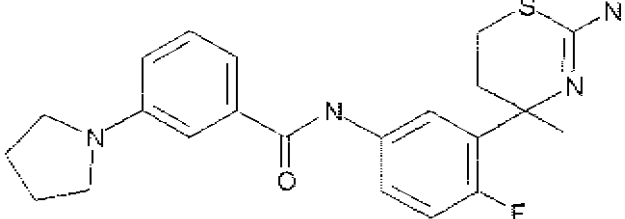
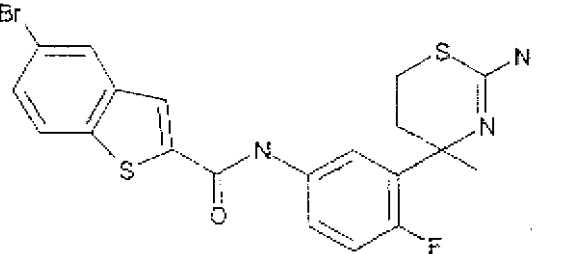
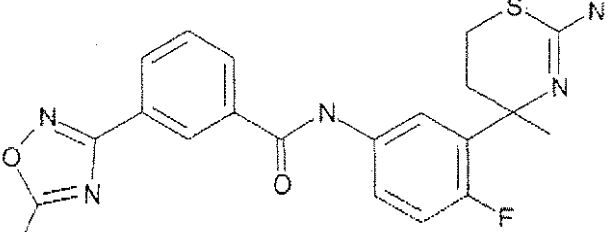
[Tabla 76]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
336		428
337		426
338		401
339		400
340		

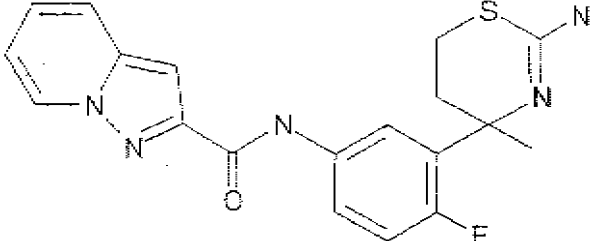
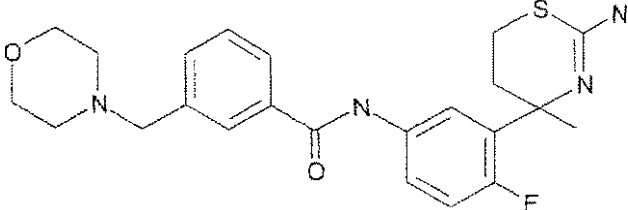
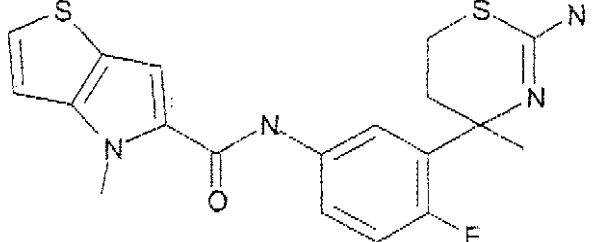
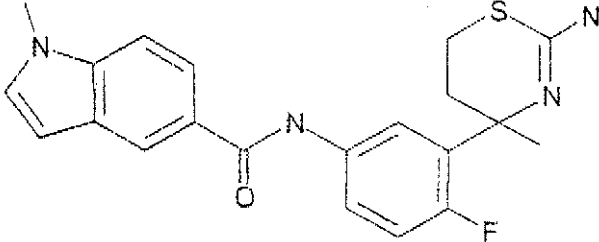
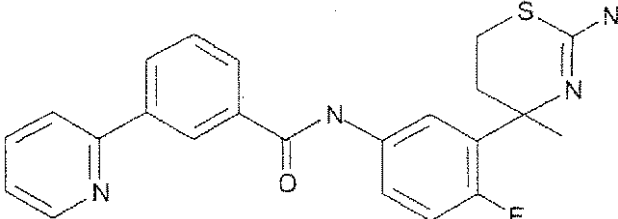
[Tabla 77]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
341		441
342		442
343		442
344		430
345		428

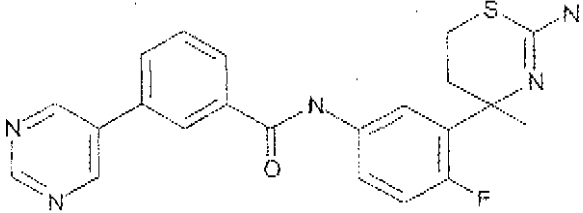
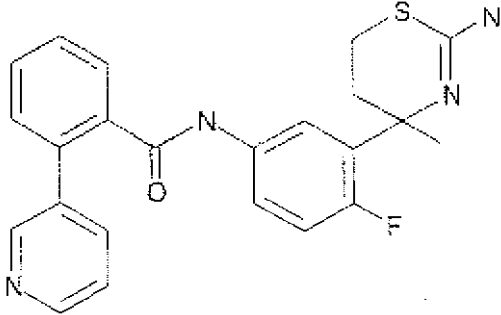
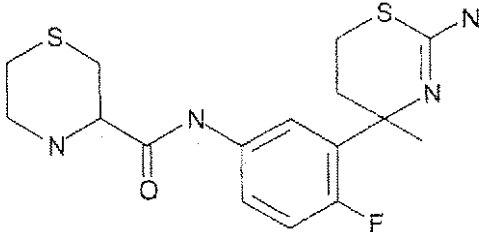
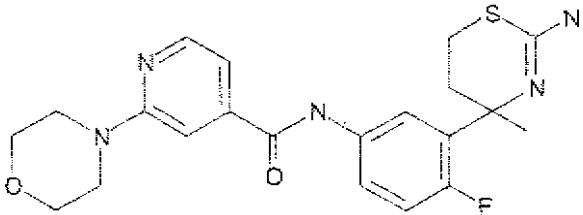
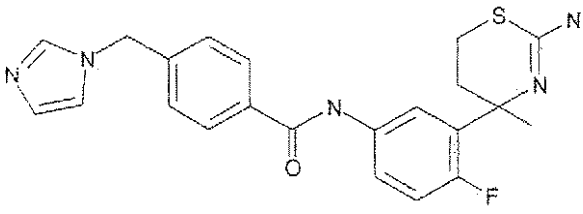
[Tabla 78]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
346		430
347		411
348		413
349		478
350		

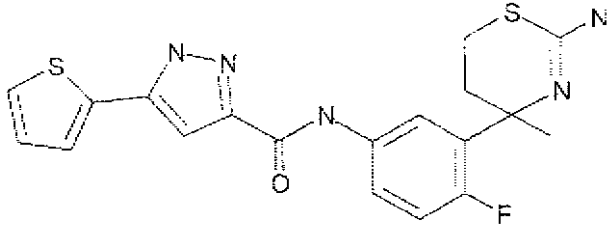
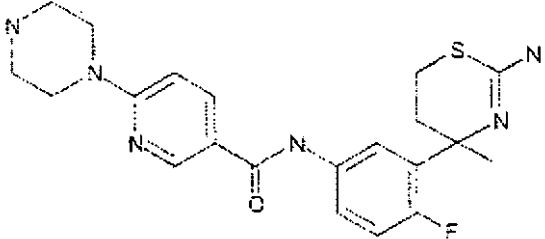
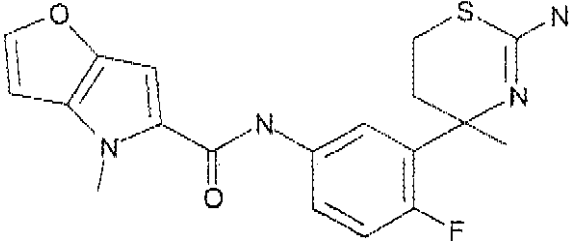
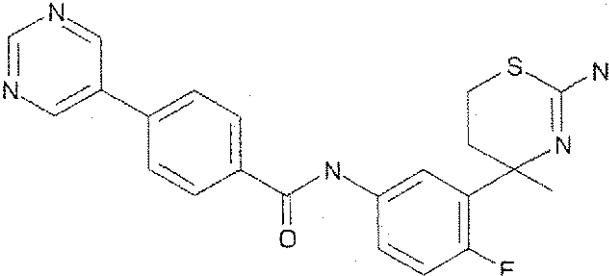
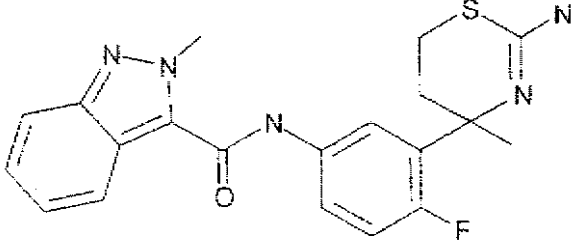
[Tabla 79]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
351		384
352		443
353		403
354		
355		421

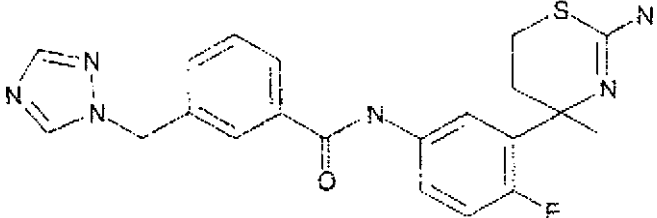
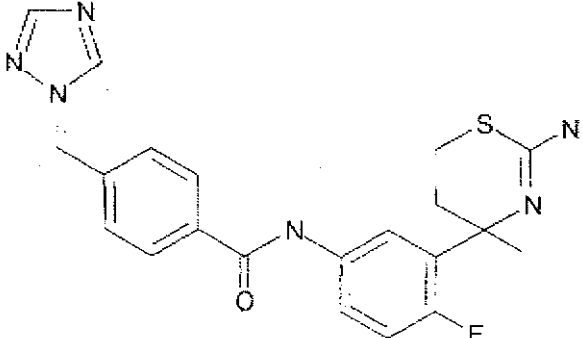
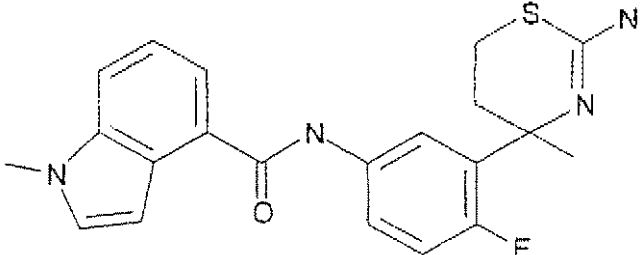
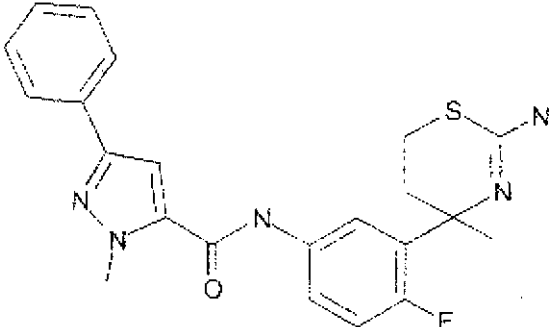
[Tabla 8]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
356		422
357		421
358		369
359		430
360		424

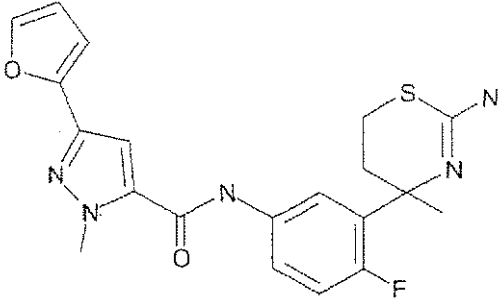
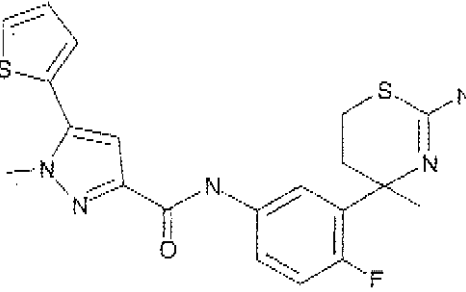
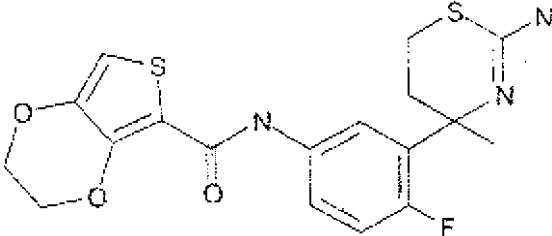
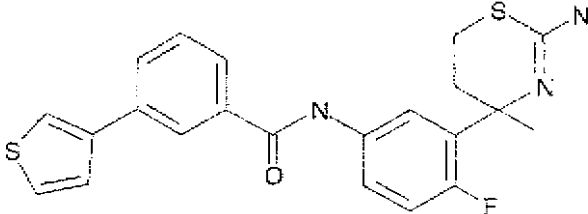
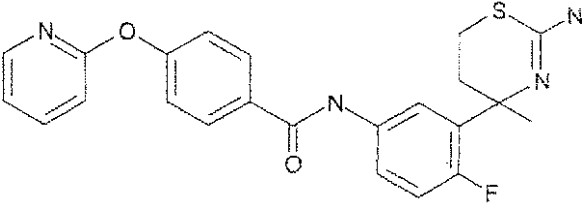
[Tabla 81]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
361		416
362		429
363		
364		
365		398

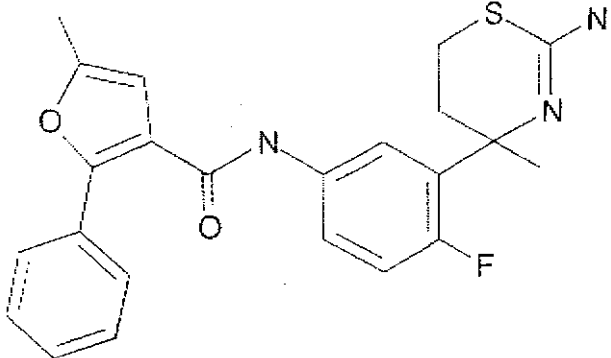
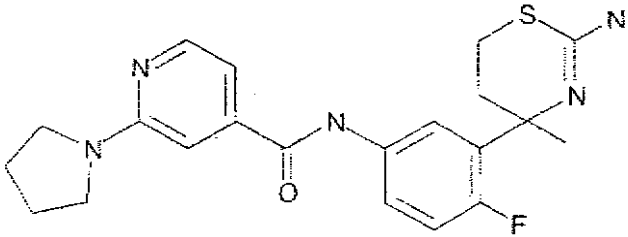
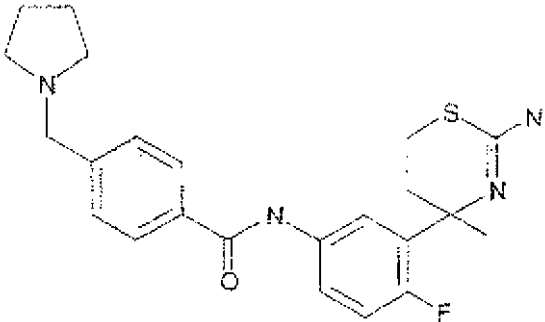
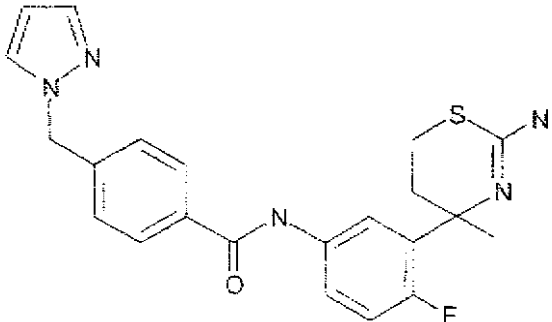
[Tabla 82]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
366		425
367		425
368		
369		424

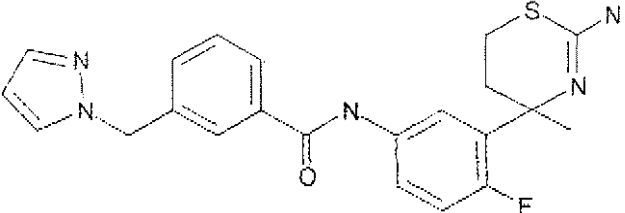
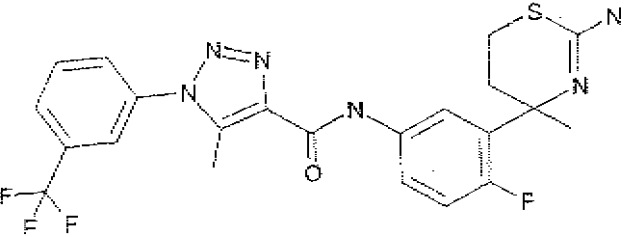
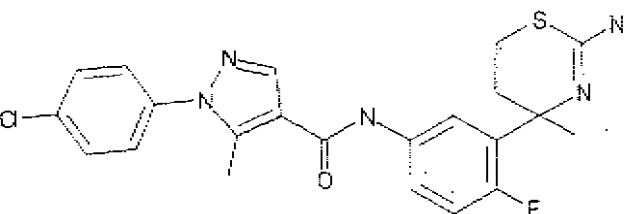
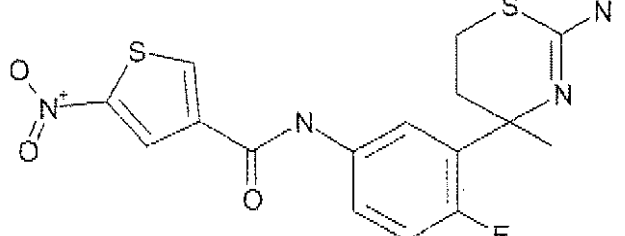
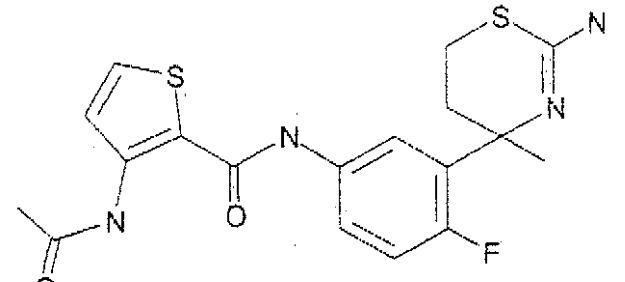
[Tabla 83]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
370		413
371		430
372		408
373		426
374		437

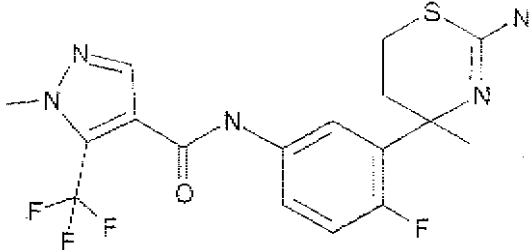
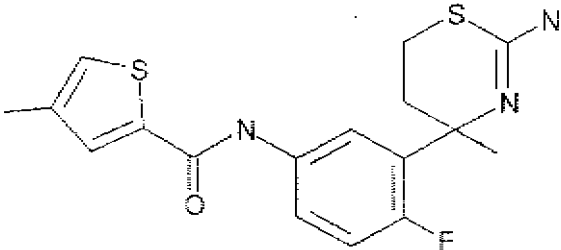
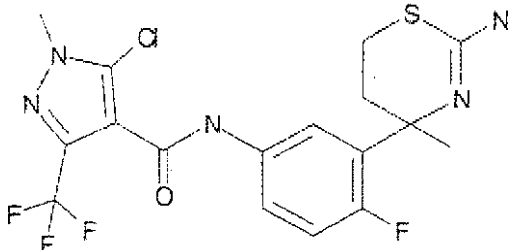
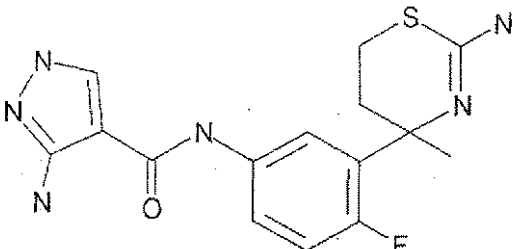
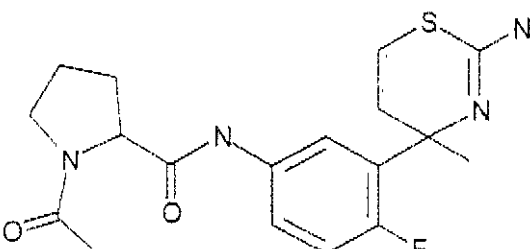
[Tabla 84]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
375		424
376		
377		427
378		424

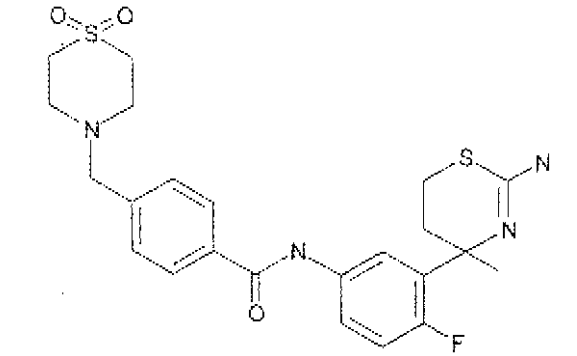
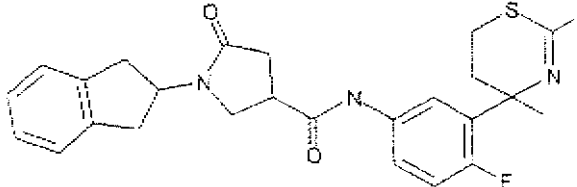
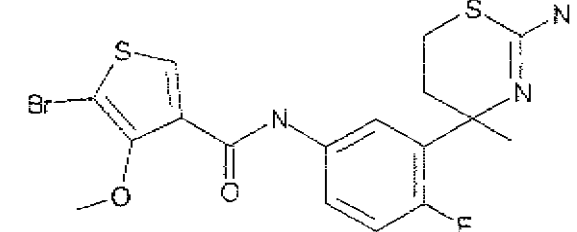
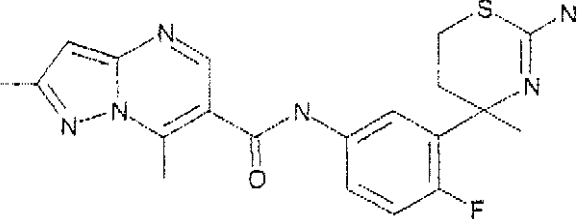
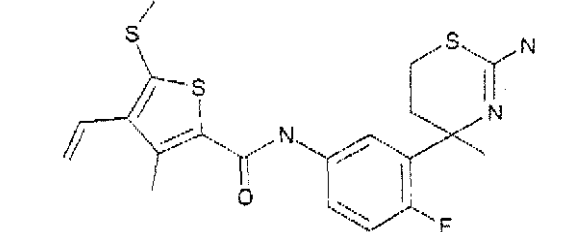
[Tabla 85]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
379		424
380		493
381		458
382		395
383		407

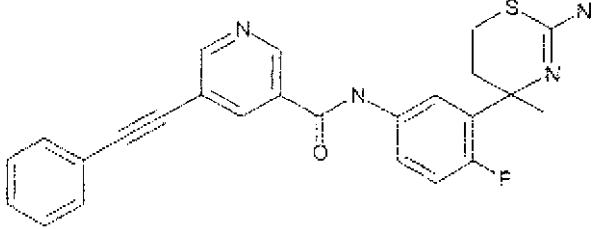
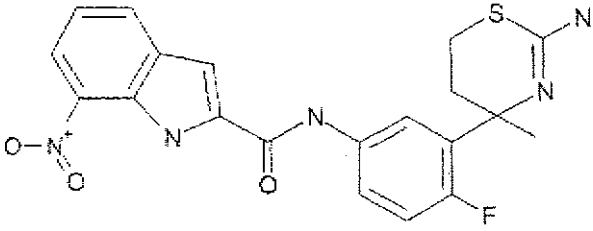
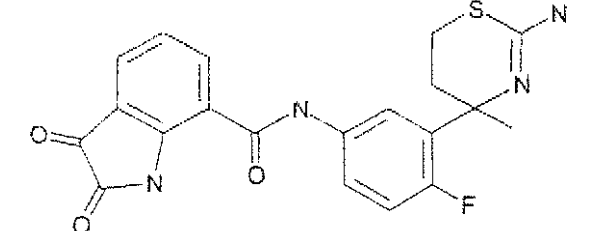
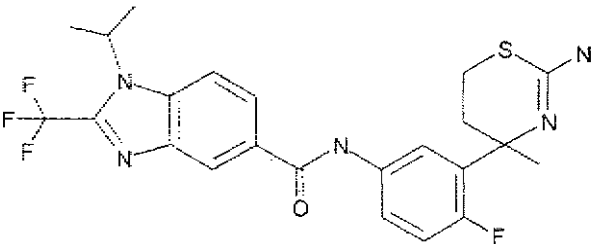
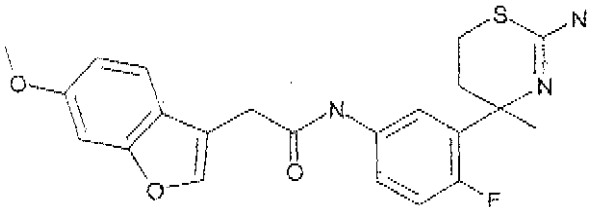
[Tabla 86]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
384		416
385		364
386		
387		
388		

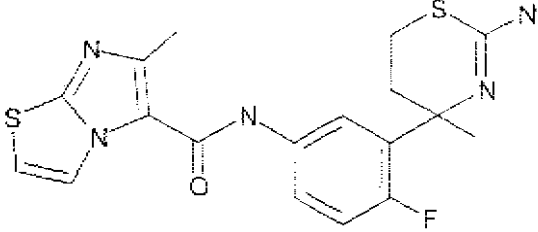
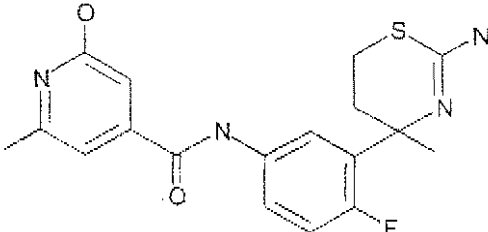
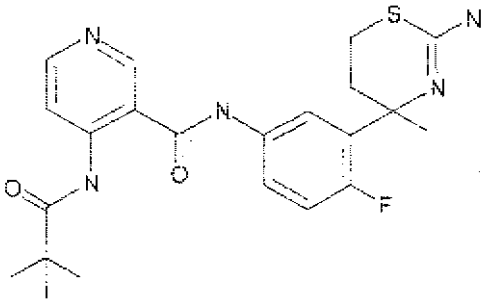
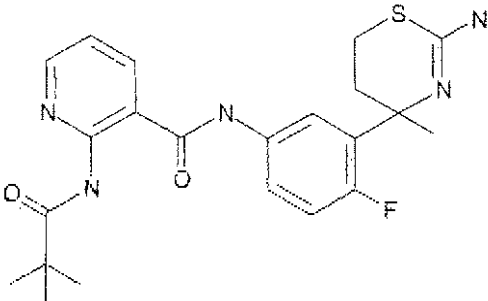
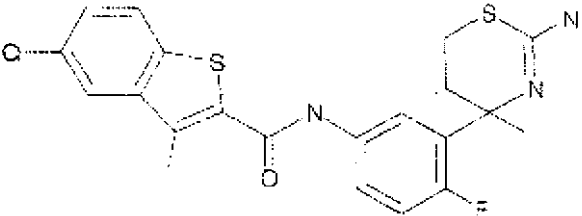
[Tabla 87]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
389		
390		
391		
392		413
393		446

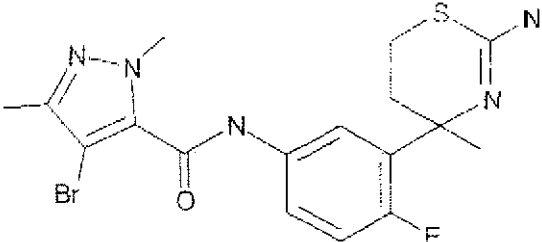
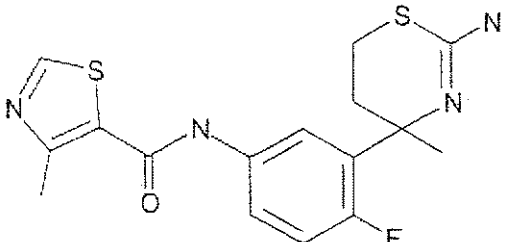
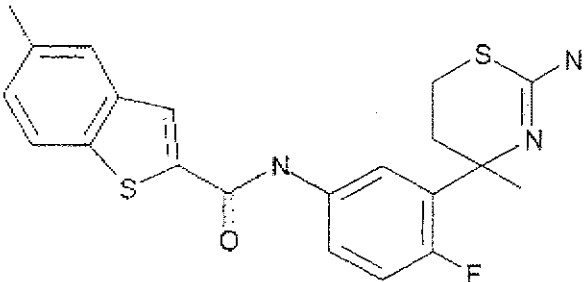
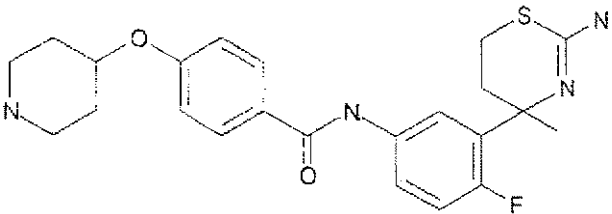
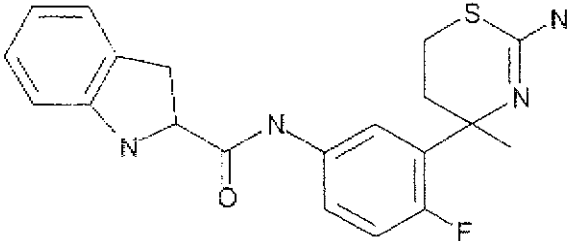
[Tabla 88]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
394		445
395		428
396		413
397		494
398		428

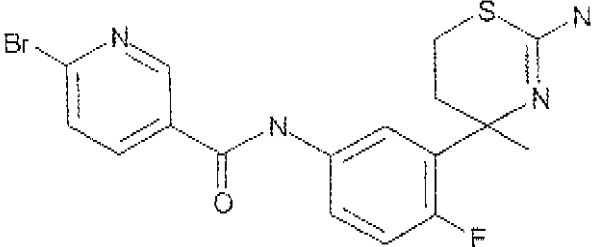
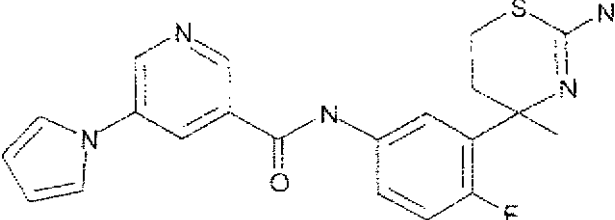
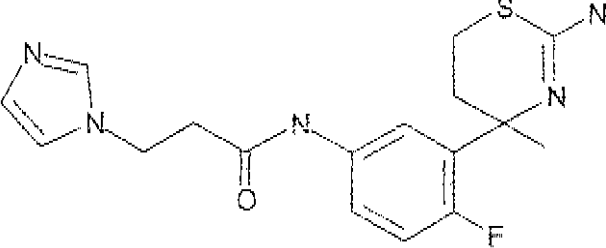
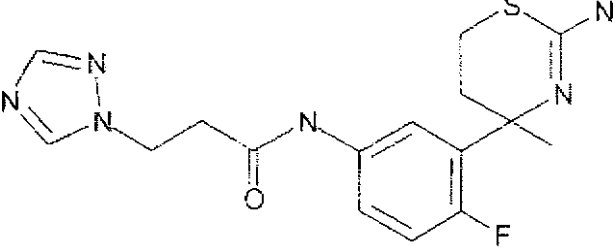
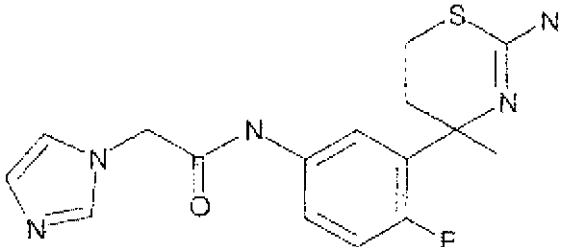
[Tabla 89]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
399		404
400		375
401		444
402		444
403		448

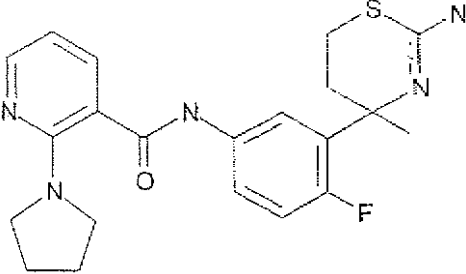
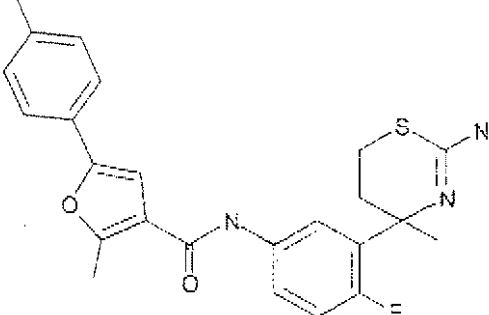
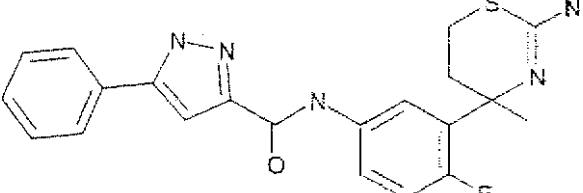
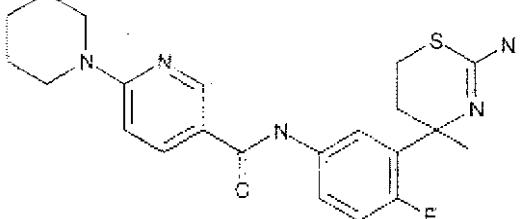
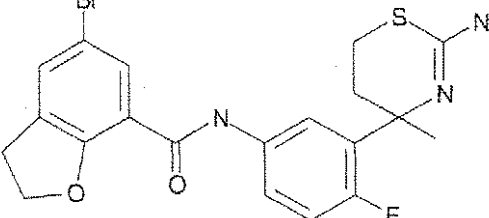
[Tabla 90]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
404		440
405		365
406		414
407		443
408		385

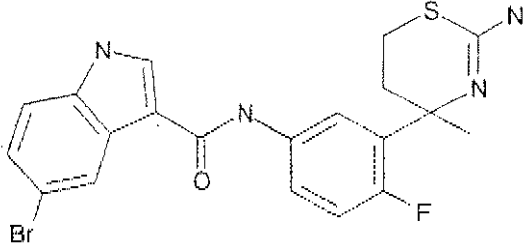
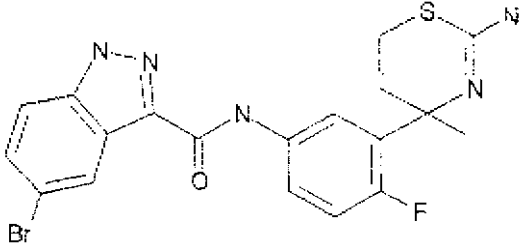
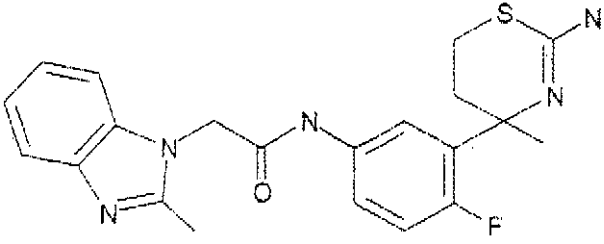
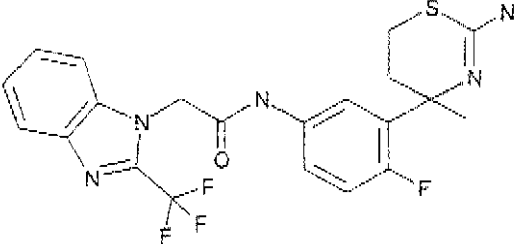
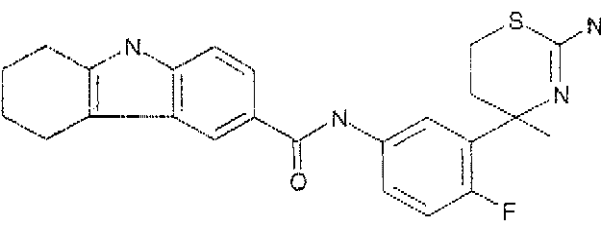
[Tabla 91]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
409		423
410		410
411		
412		393
413		348

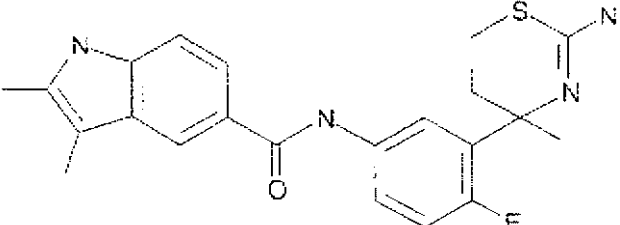
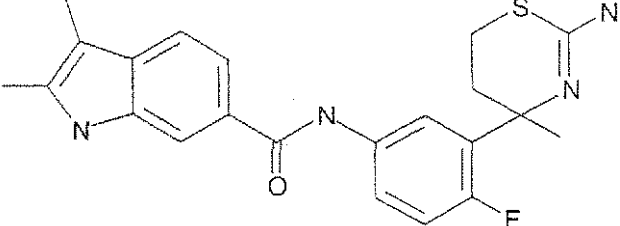
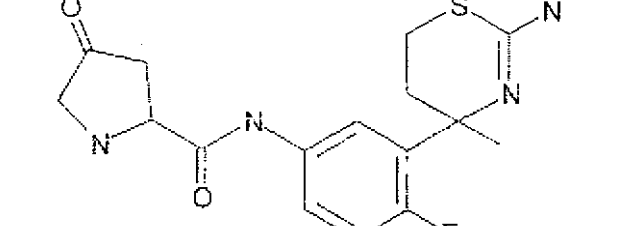
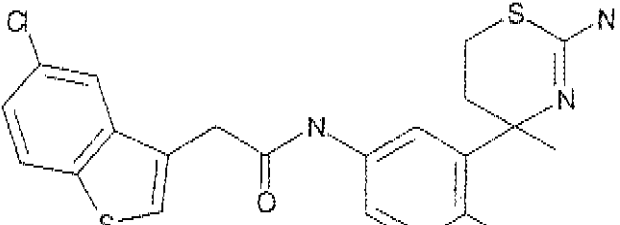
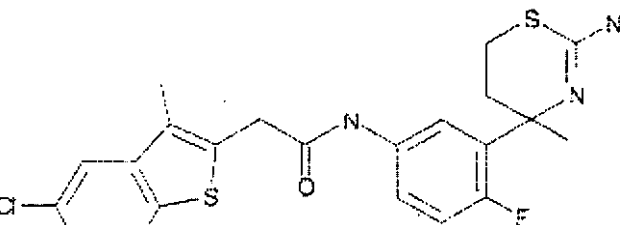
[Tabla 92]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
414		414
415		438
416		410
417		
418		464

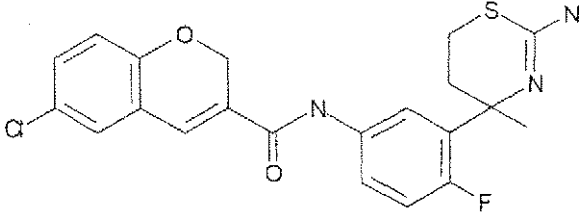
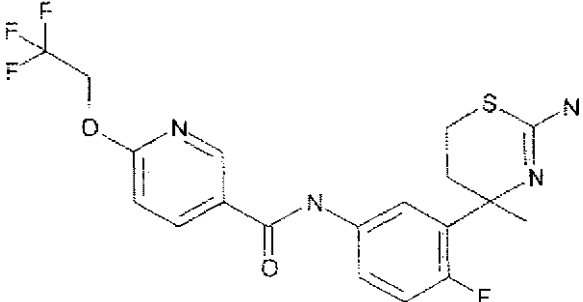
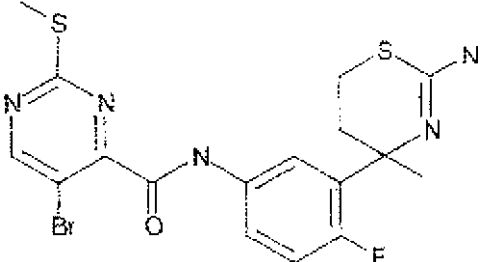
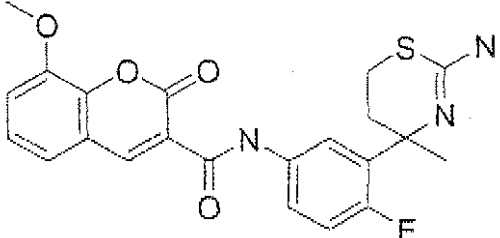
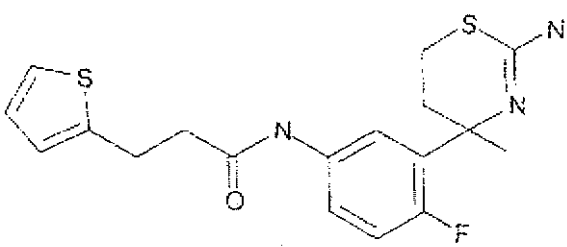
[Tabla 93]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
419		461
420		462
421		412
422		466
423		437

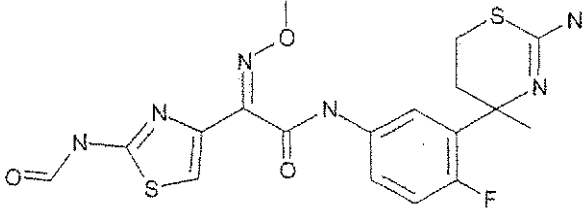
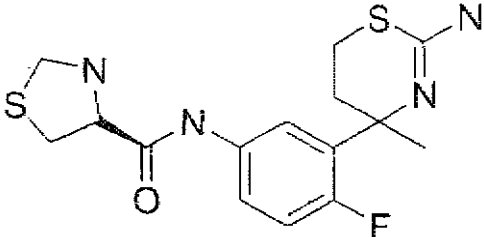
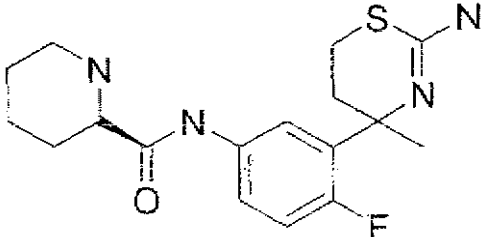
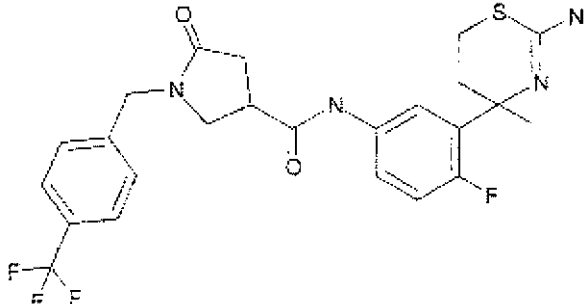
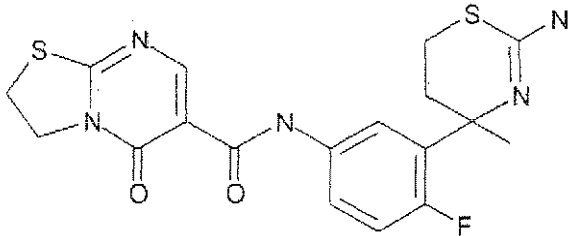
[Tabla 94]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
424		411
425		411
426		351
427		478
428		462

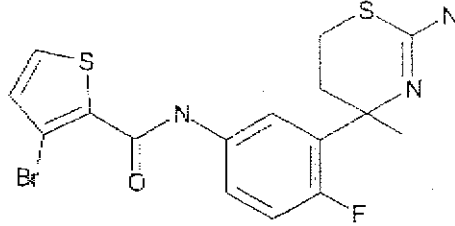
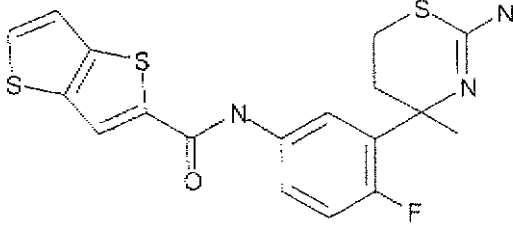
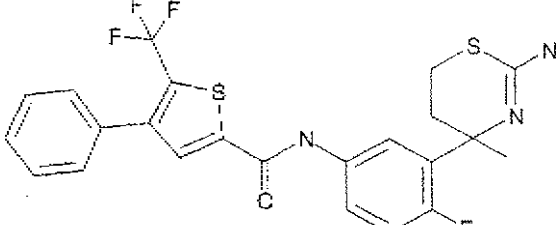
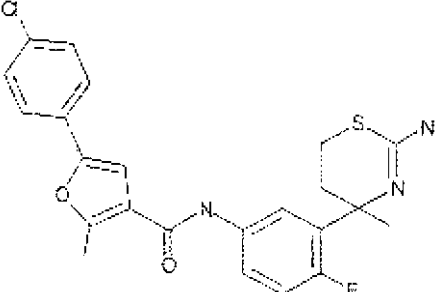
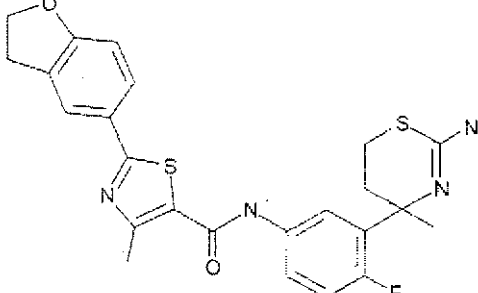
[Tabla 95]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
429		
430		443
431		470
432		
433		378

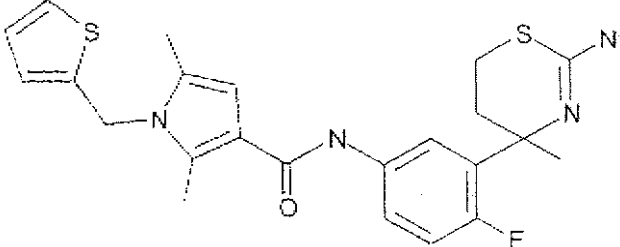
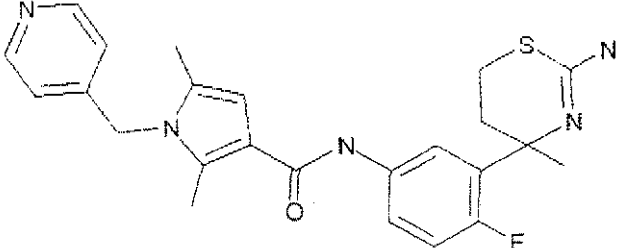
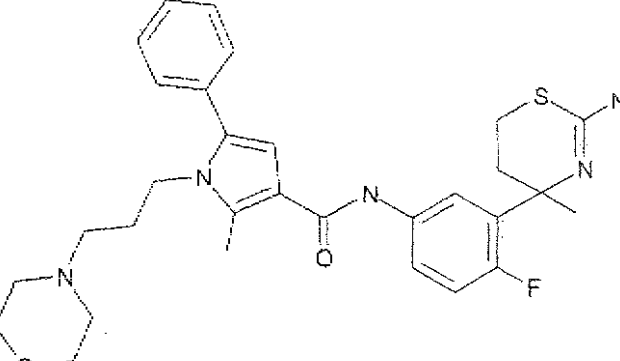
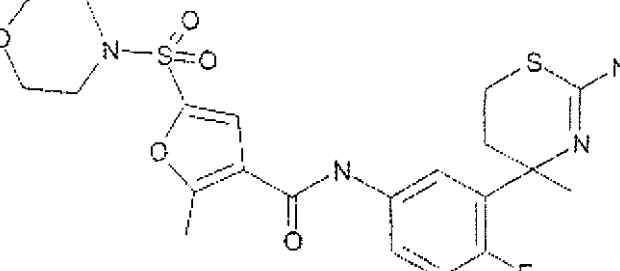
[Tabla 96]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
434		451
435		355
436		351
437		509
438		420

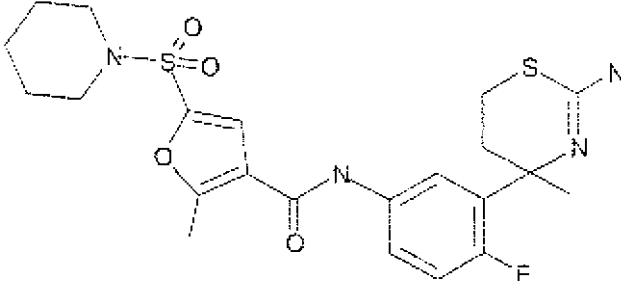
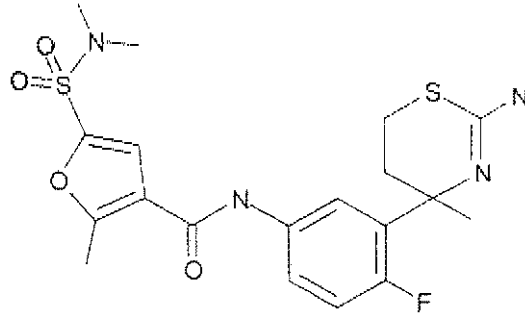
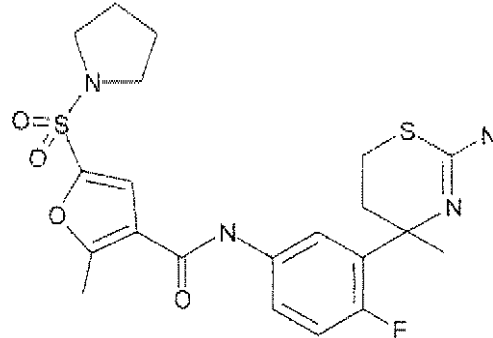
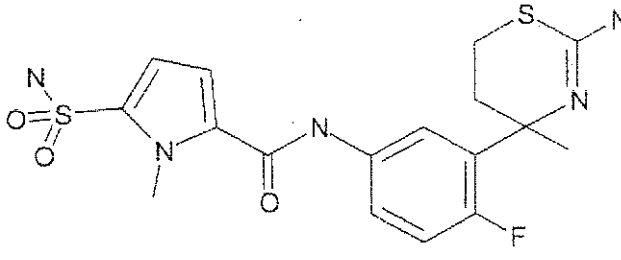
[Tabla 97]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
439		429
440		406
441		494
442		458
443		483

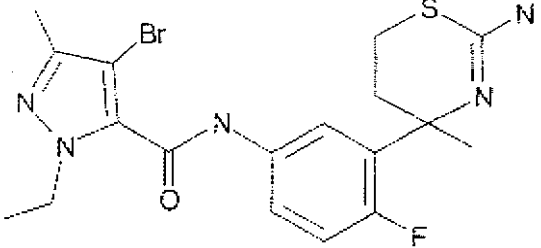
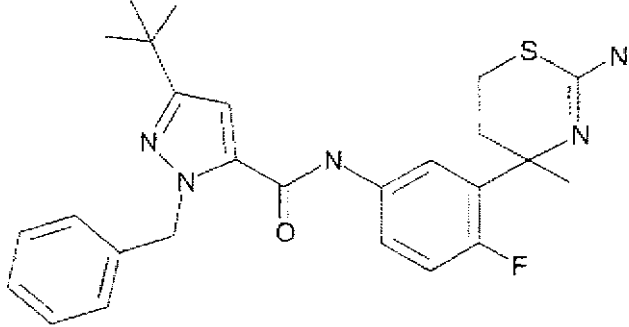
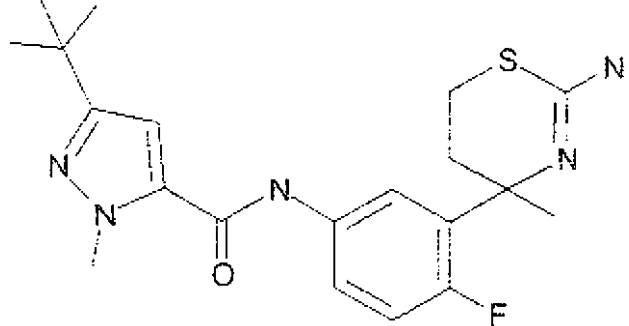
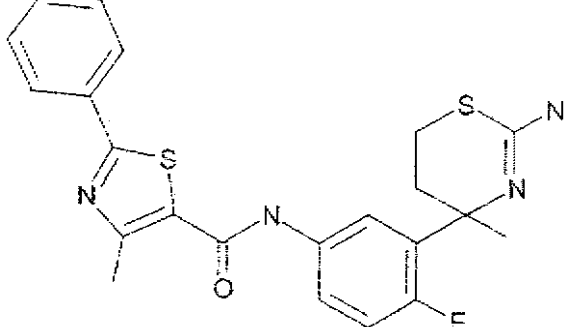
[Tabla 98]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
444		457
445		452
446		550
447		437

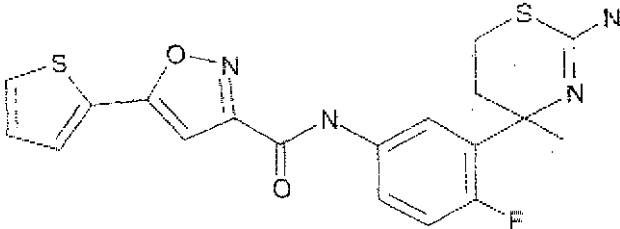
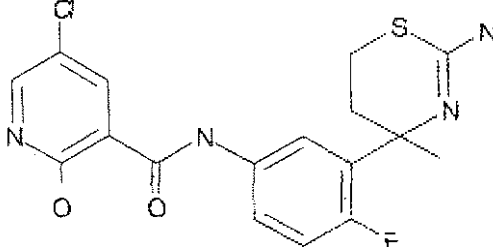
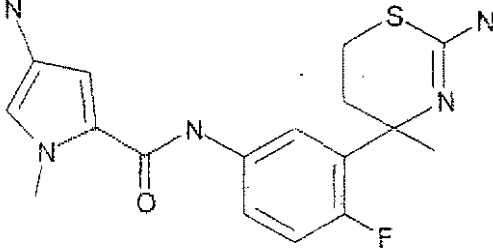
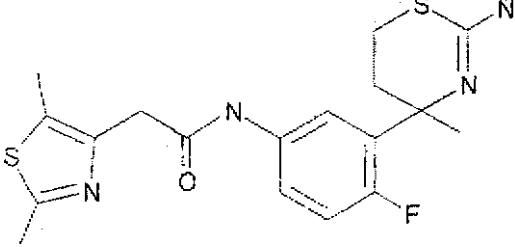
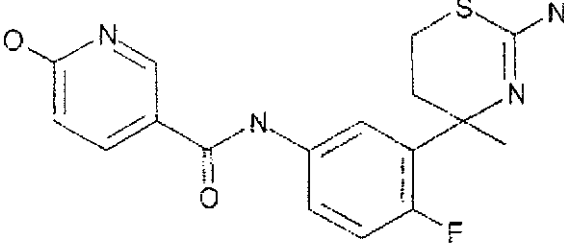
[Tabla 99]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
448		495
449		455
450		481
451		426

[Tabla 100]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
452		454
453		480
454		404
455		441

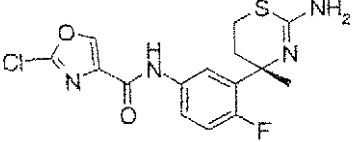
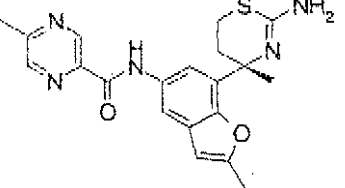
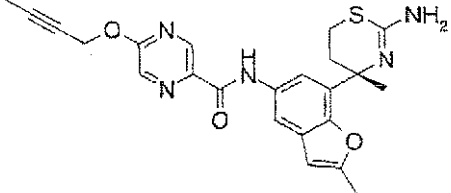
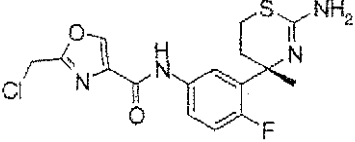
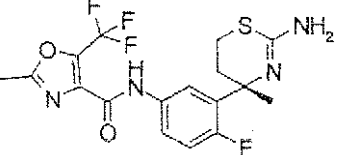
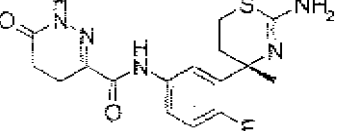
[Tabla 101]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)
456		417
457		395
458		362
459		393
460		

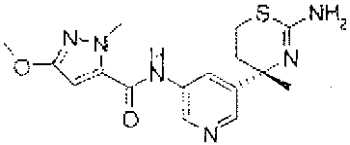
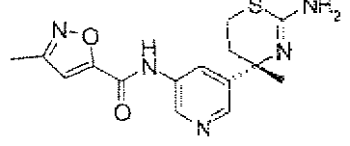
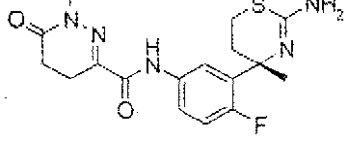
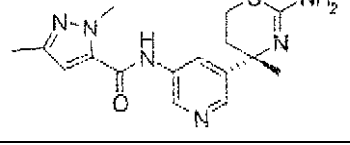
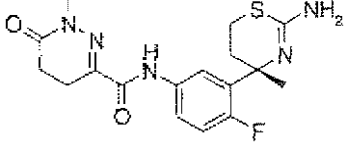
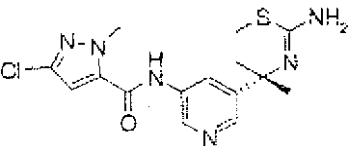
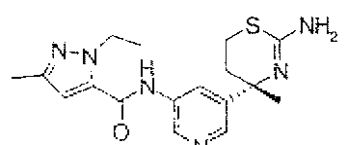
[Tabla 102]

Nº de Compuest o	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
461		346			
462		349		RMN de 1H (DMSO-d6) d: 10,02 (1,0H, s), 8,59 (1,0H, s), 7,73-7,66 (2,0H, m), 7,09 (1,0H, dd, J = 12,00, 8,97 Hz), 5,83 (2,0H, s a), 2,97-2,95 (1,0H, m), 2,59-2,56 (1,0H, m), 2,17-2,16 (1,0H, m), 1,79-1,76 (1,0H, m), 1,47 (3,0H, s).	
463		362			
464		441			
465		456			
466				RMN de 1H (DMSO-d6) d: 10,70 (1,0H, s), 8,76 (1,0H, s), 8,36 (1,0H, s), 8,03 (1,0H, s), 6,44 (1,0H, s), 5,93 (2,0H, s a), 3,00-2,97 (1,0H, m), 2,63-2,61 (1,0H, m), 2,19 (3,0H, s), 2,00-1,98 (1,0H, m), 1,82-1,80 (1,0H, m), 1,60 (9,0H, s), 1,43 (3,0H, s).	

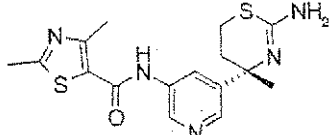
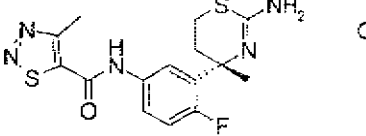
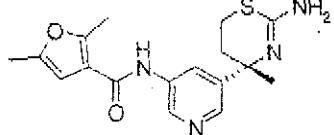
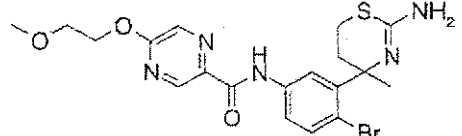
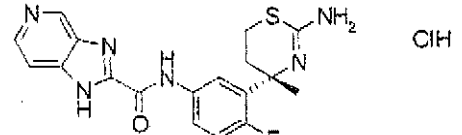
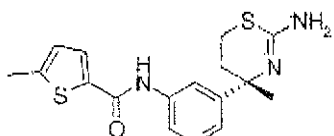
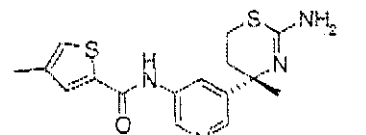
[Tabla 103]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
467		369			
468		396			
469		450			
470		383			
471		417			
472		364			

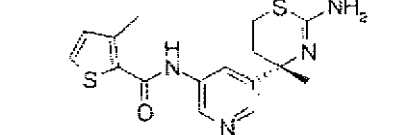
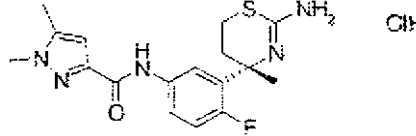
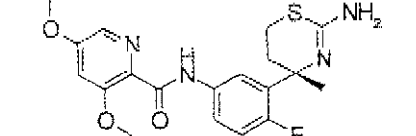
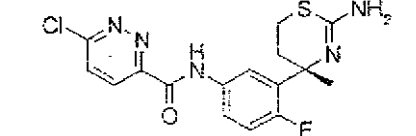
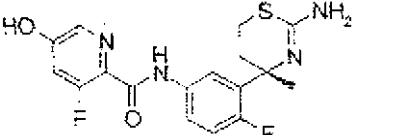
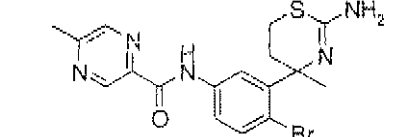
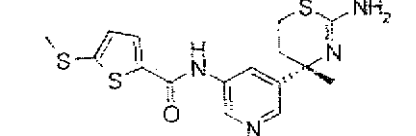
[Tabla 104]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
473		361			
474		332			
475		378			
476		345			
477		392			
478		365			
479		359			

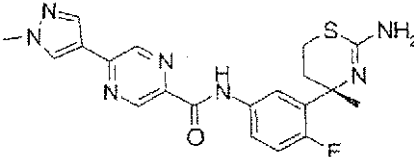
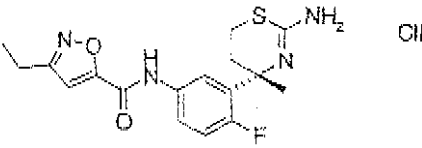
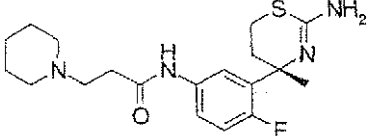
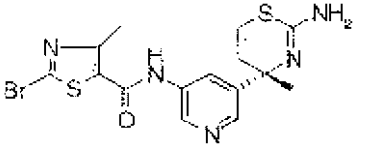
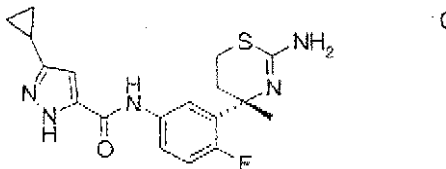
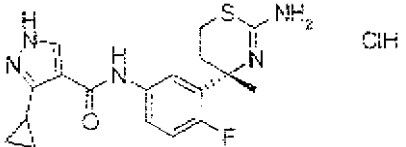
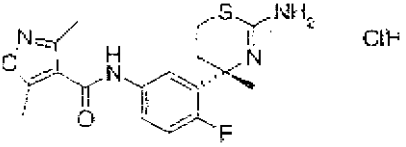
[Tabla 105]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
480		360			
481	 ClH	366			
482		345			
483		394			
484	 ClH	385			
485		347			
486		347			

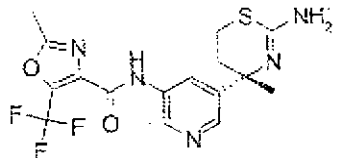
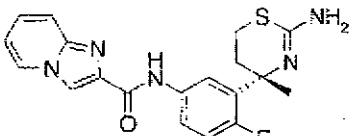
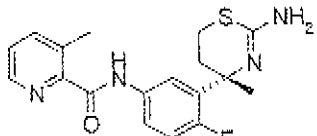
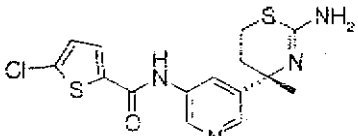
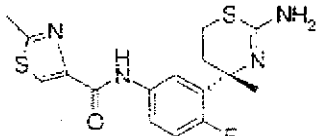
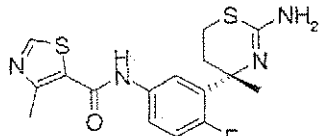
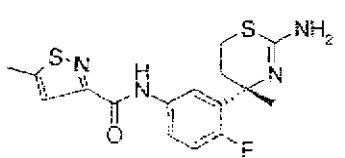
[Tabla 106]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
487		347			
488		362			
489		405			
490		381			
491		379			
492		421			
493		379			

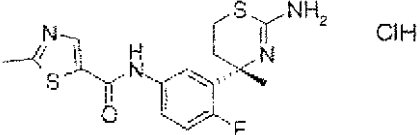
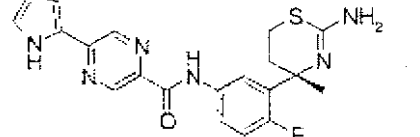
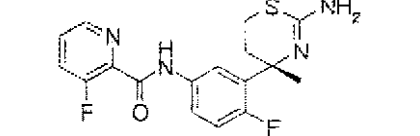
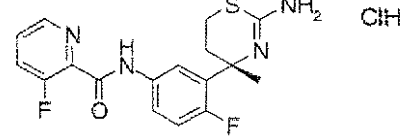
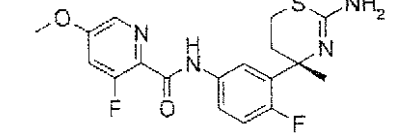
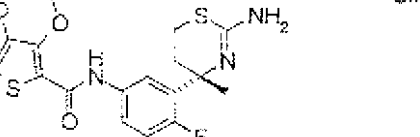
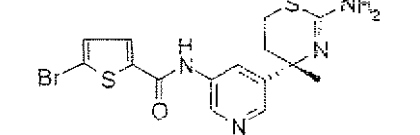
[Tabla 107]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
494		426			
495		363			
496		378			
497		426			
498		374			
499		374			
500		363			

[Tabla 108]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
501		400			
502		384	ClH		
503		359	ClH		
504		367			
505		365	ClH		
506		365	ClH		
507		365	ClH		

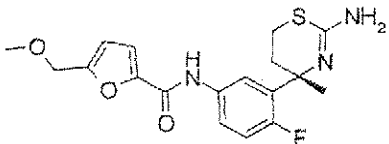
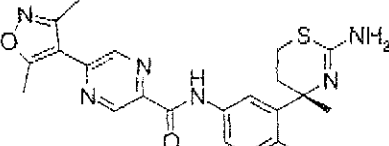
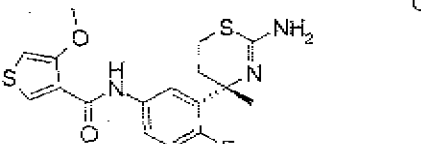
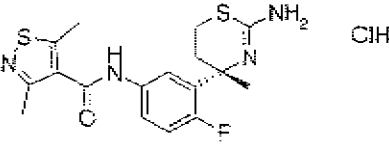
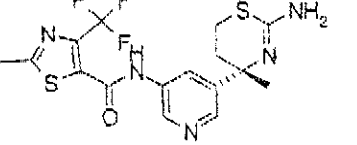
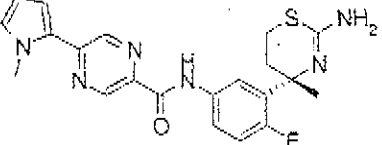
[Tabla 109]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
508		365			
509		411			
510		363			
511		363			
512		393			
513		408			
514		413			

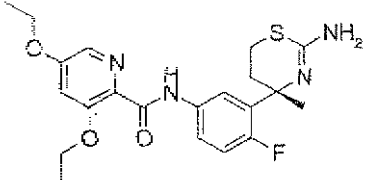
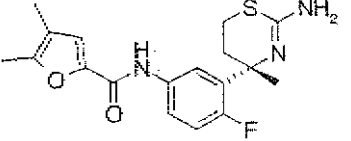
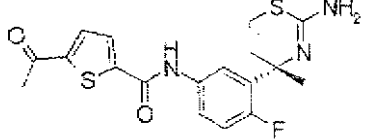
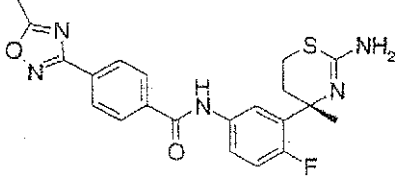
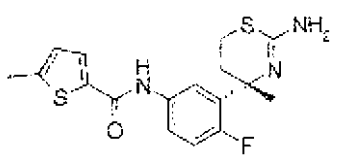
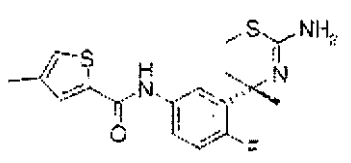
[Tabla 110]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
515		411			
516		413			
517		441			
518		348			
519		429			
520		394			
521		402			

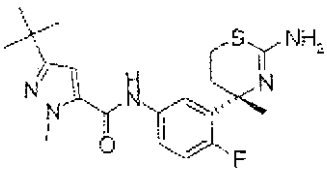
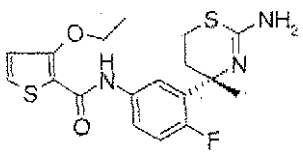
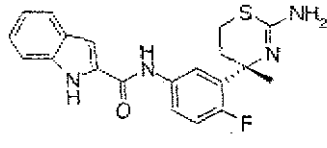
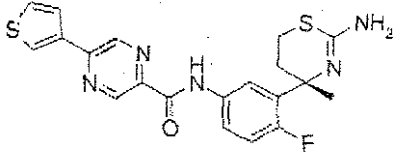
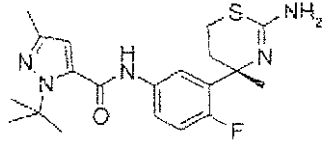
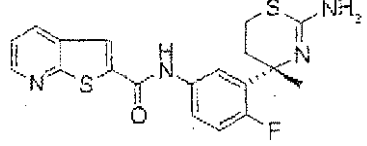
[Tabla 111]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
522		378			
523		441			
524	 ClH	380			
525	 ClH	379			
526		414			
527		426			

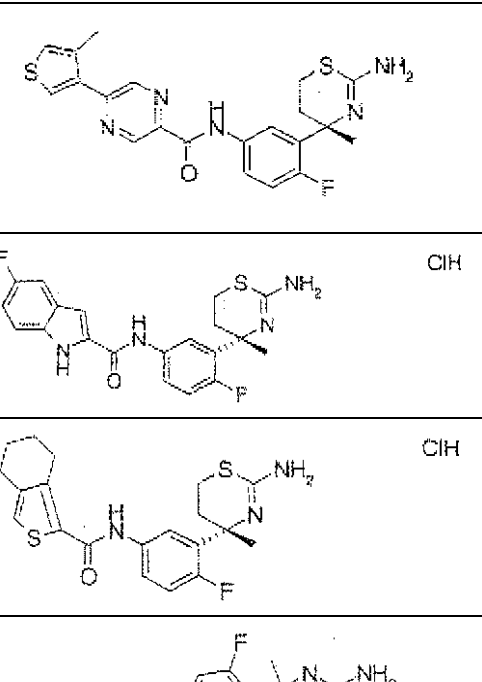
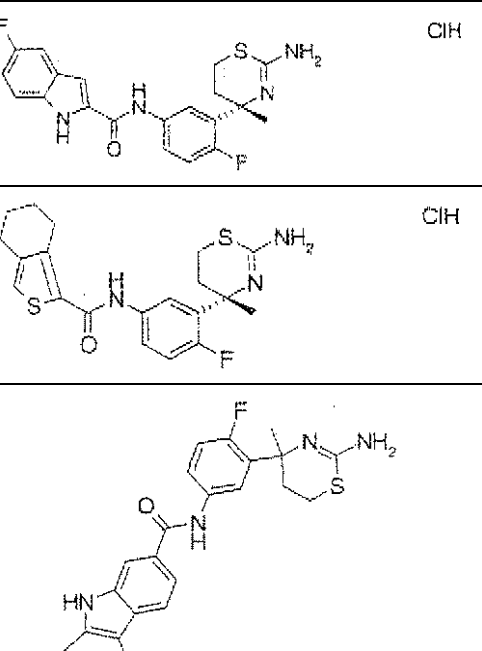
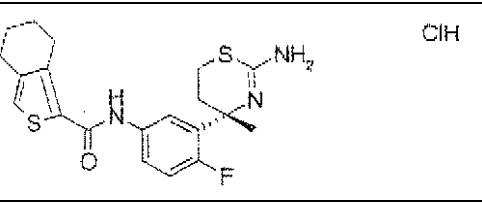
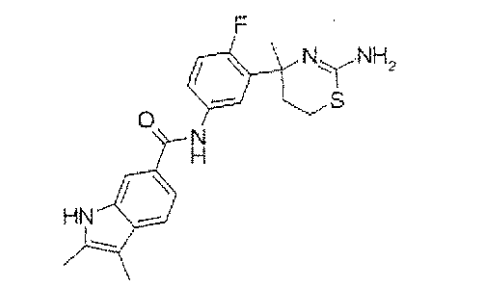
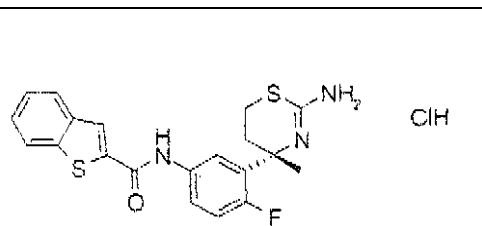
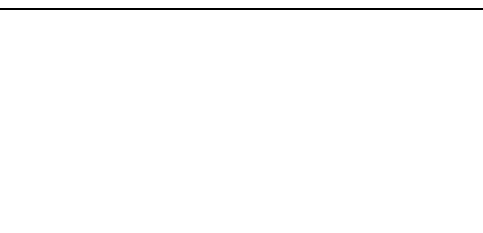
[Tabla 112]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
528		433			
529		362	ClH		
530		392	ClH		
531		426			
532		364	ClH		
533		364	ClH		

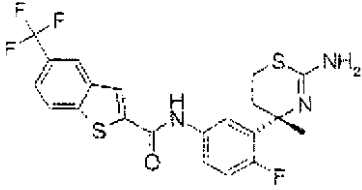
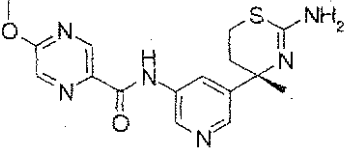
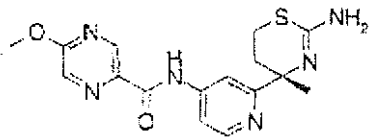
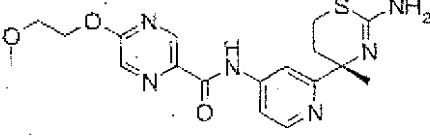
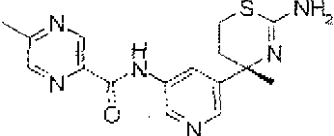
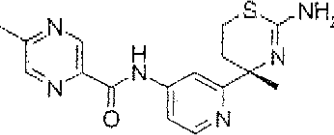
[Tabla 113]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
534	 ClH	404			
535	 ClH	394			
536	 ClH	383			
537		428			
538		404			
539	 ClH	401			

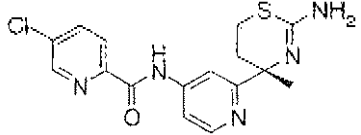
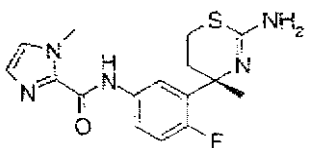
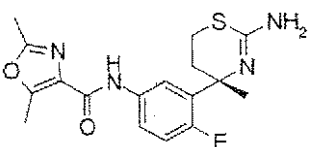
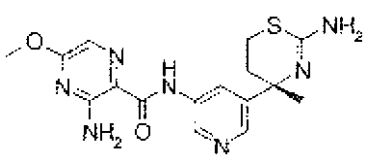
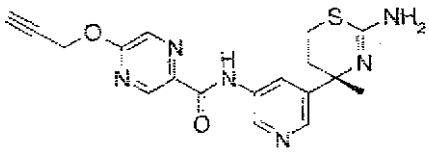
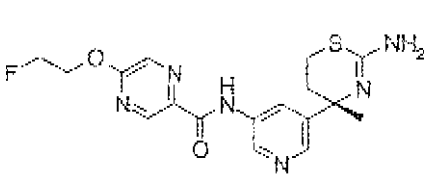
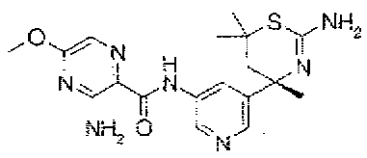
[Tabla 114]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
540		ClH	384		
541			442		
542		ClH	401		
543		ClH	404		
544			511		
545		ClH	400		

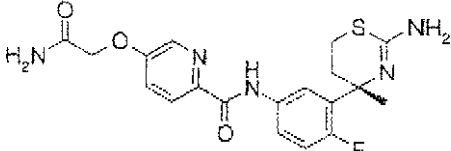
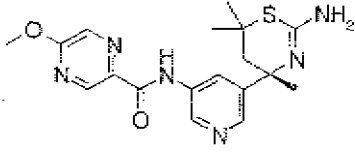
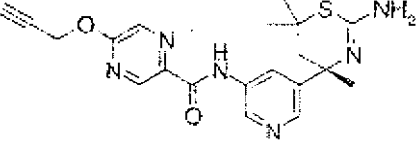
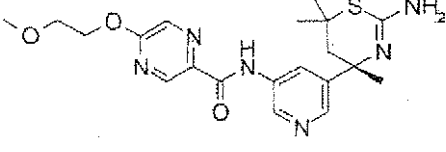
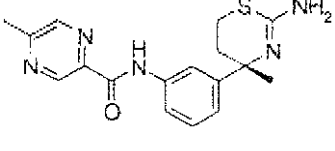
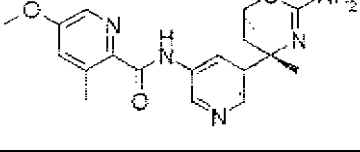
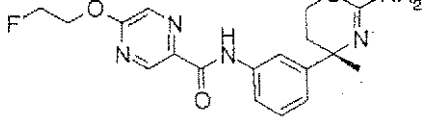
[Tabla 115]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
546	 <chem>C1CN(C1)SNC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3sc4cc(ccc4s3)C(F)(F)c5ccccc5F</chem> ClH			RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) d: 10,92 (1H, s), 10,45 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79-7,78 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J = 12,3, 9,2 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,4 Hz), 2,72-2,65 (2H, m), 2,11 (1H, t, J = 11,5 Hz), 1,73 (3H, s).	
547	 <chem>C1CN(C1)SNC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccc(OC)nc3</chem>	359			
548	 <chem>C1CN(C1)SNC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccc(OC)nc3</chem>	359			
549	 <chem>C1CN(C1)SNC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccc(OCCOC)nc3</chem>	403			
550	 <chem>C1CN(C1)SNC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccc(C)nc3</chem>	343			
551	 <chem>C1CN(C1)SNC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccc(C)nc3</chem>	343			

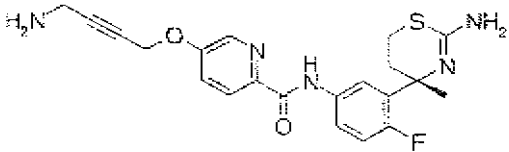
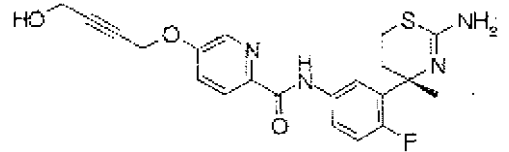
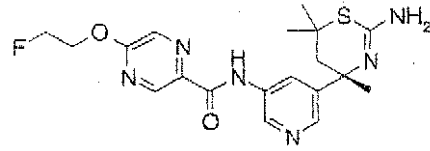
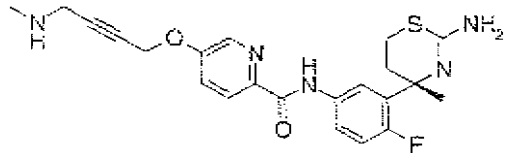
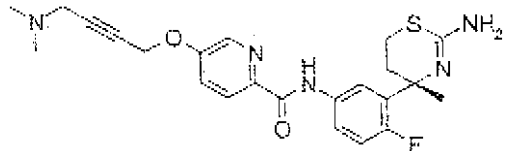
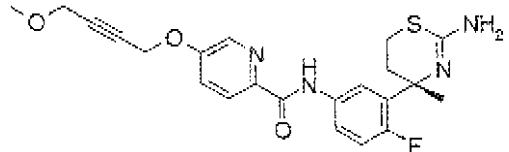
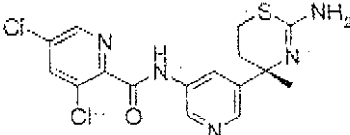
[Tabla 116]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
552		363			
553		348			
554		363			
555		374			
556		383			
557				RMN 1H (DMSO-d6) δ: 10,72 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,90 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,36(1H, s), 8,24 (1H, s), 4,88-4,64 (4H, m), 3,03-2,97 (1H, m), 2,65-2,58 (1H, m), 2,13-2,07 (1H, m), 1,89-1,81 (1H, m), 1,48 (3H, s).	
558		402			

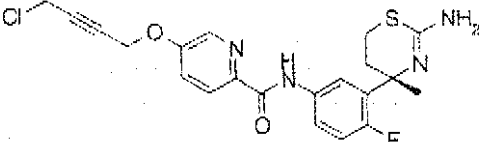
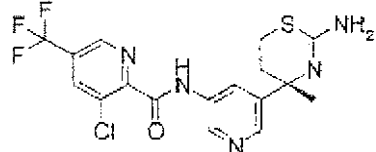
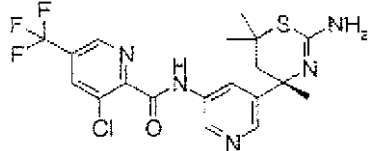
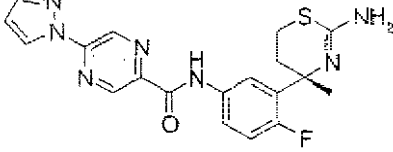
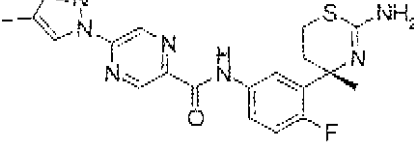
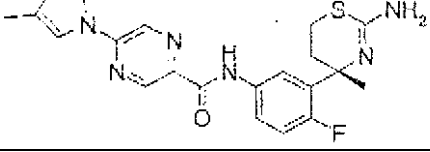
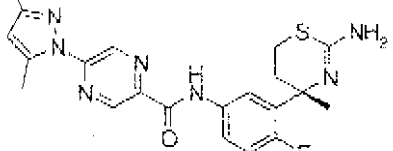
[Tabla 117]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
559		418			
560		387			
561		411			
562		431			
563		342			
564		372			
565		390			

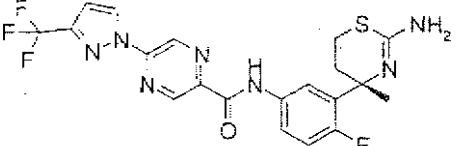
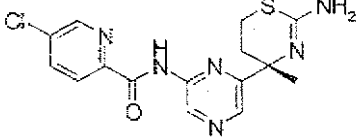
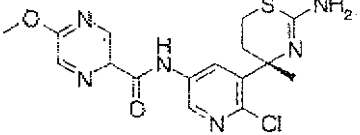
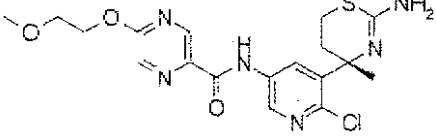
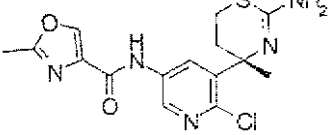
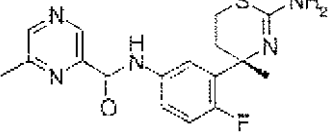
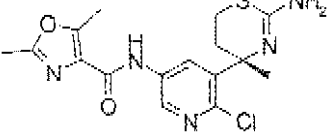
[Tabla 118]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
566		428			
567		429			
568		419			
569		442			
570		456			
571		443			
572		396			

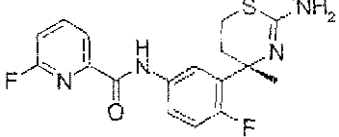
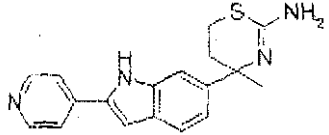
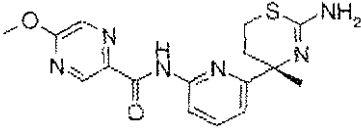
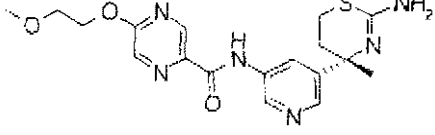
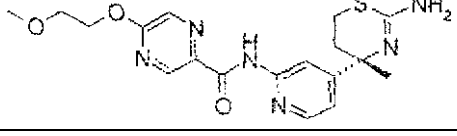
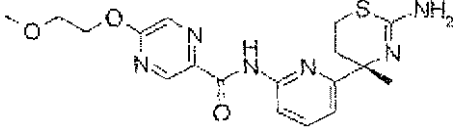
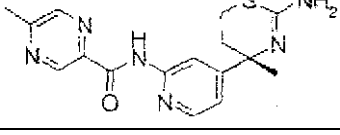
[Tabla 119]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
573		447			
574		430			
575		458			
576		412			
577		426			
578		426			
579		440			

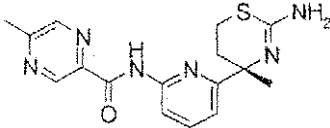
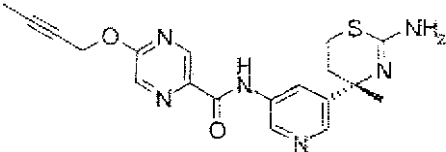
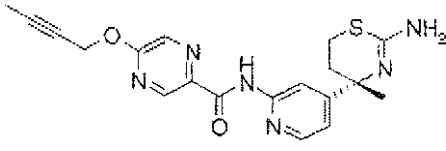
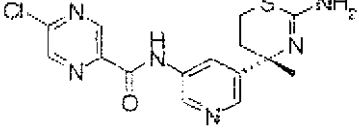
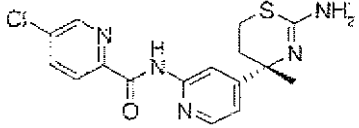
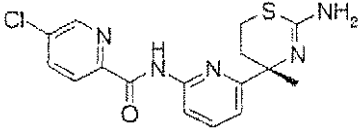
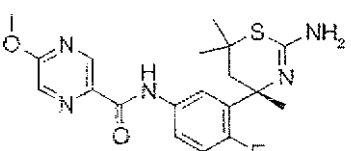
[Tabla 120]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
580		480			
581		363			
562		393			
583		437			
584		366			
585		360			
586		380			

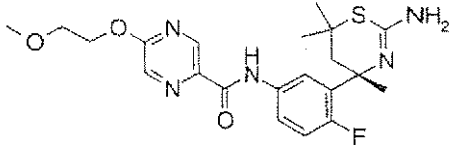
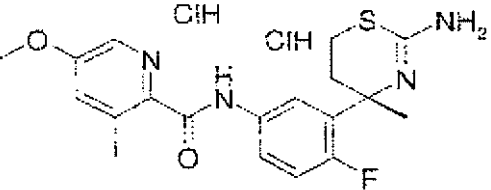
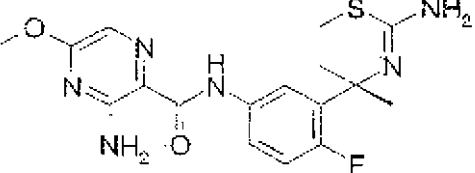
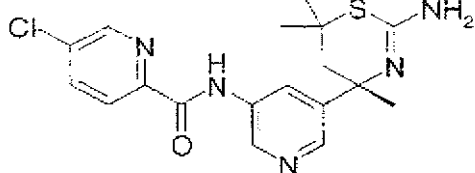
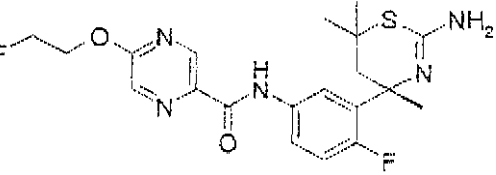
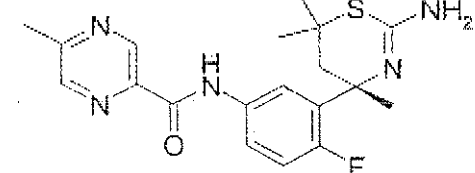
[Tabla 121]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
587		363			
588		323			
589					250,9 288,7
590					298,2
591					252,1 305,3
592					250,9 288,7
593					216,9 292,3

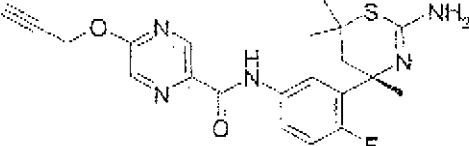
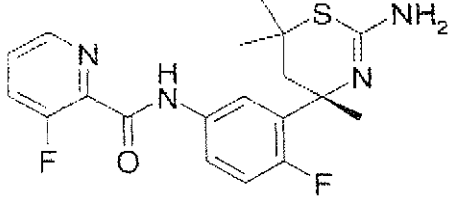
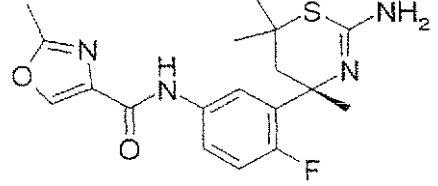
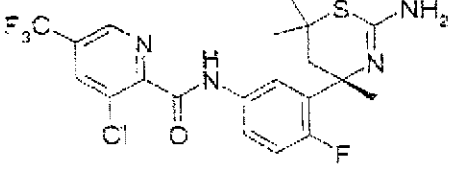
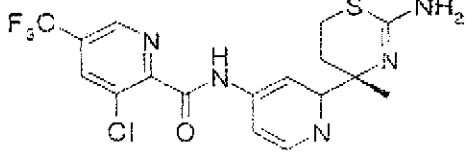
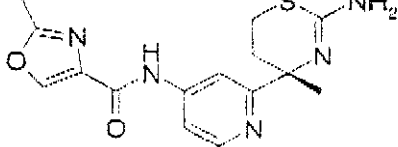
[Tabla 122]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento: orden ascendente)	uv
594					214,5 289,9
595					297
596					250,9 302,9
597					289,9
598					297
599					214,5 289,9
600		404 807(2M+1)			

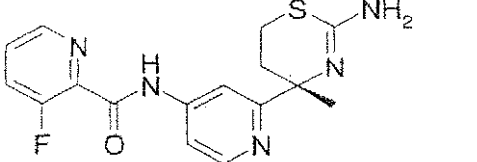
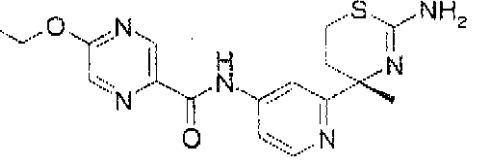
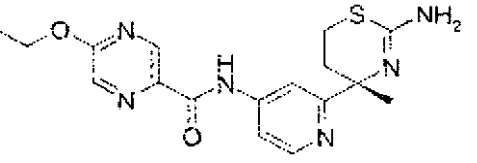
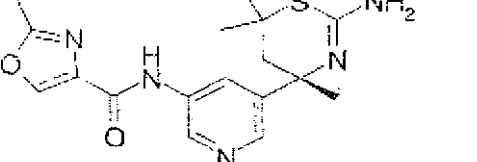
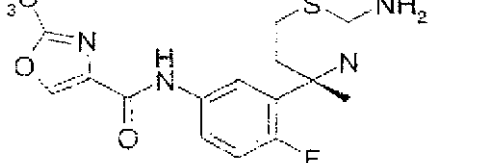
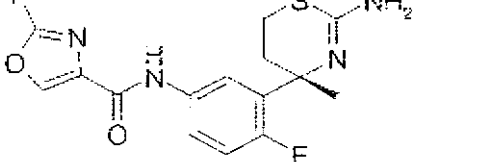
[Tabla 123]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
601		448 895(2M+1)			
602		389			
603		391			
604		391			
605		436			
606		388			

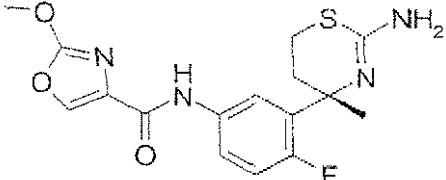
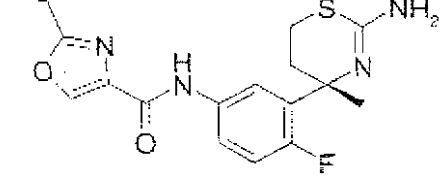
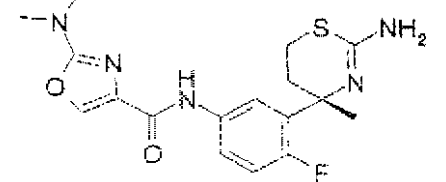
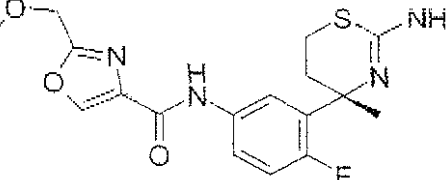
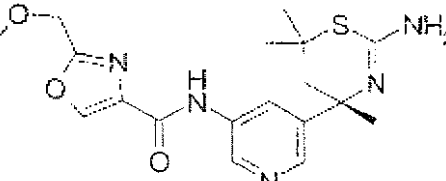
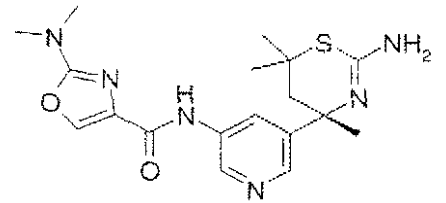
[Tabla 124]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
607					
608					
609		377			
610					
611					
612		332			

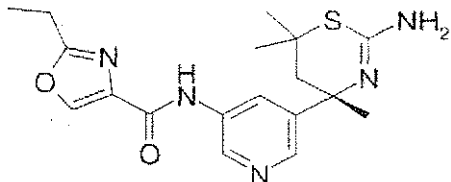
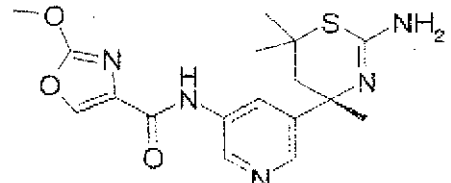
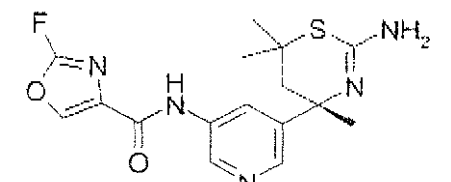
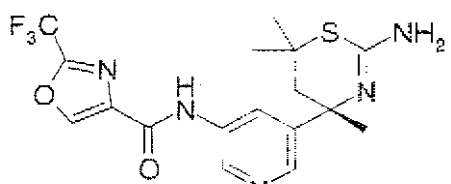
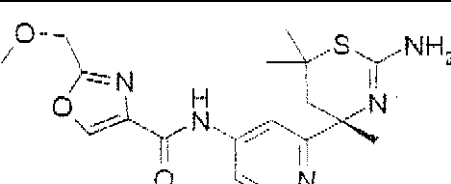
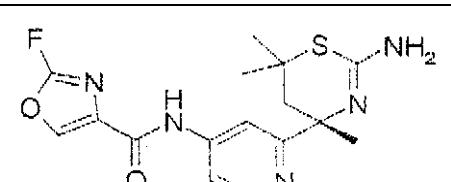
[Tabla 125]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
613		346			
614					
615					
616					
617					
618					

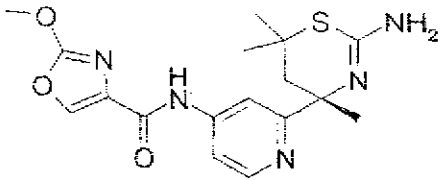
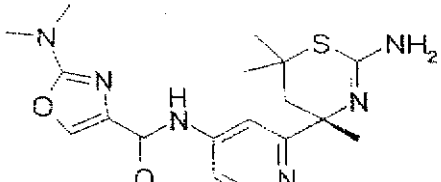
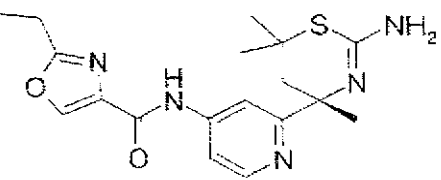
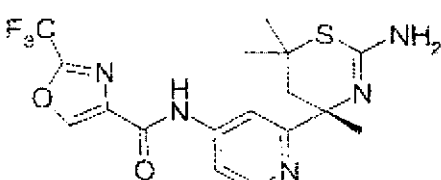
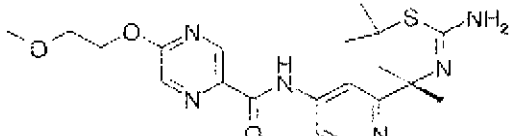
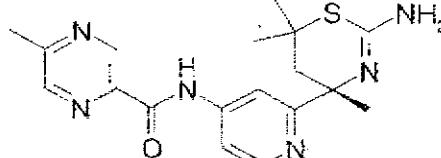
[Tabla 126]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor del desplazamiento : orden ascendente order)	uv
619					
620					
621					
622					
623					
624					

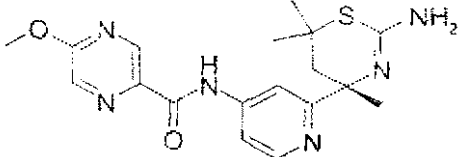
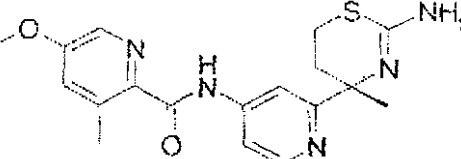
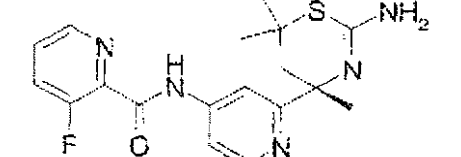
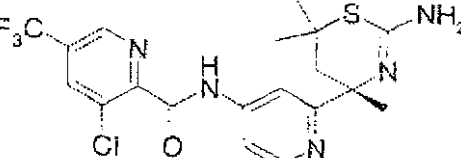
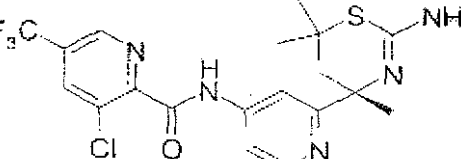
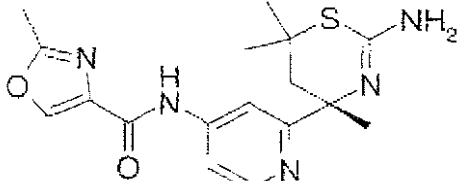
[Tabla 127]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
625					
626					
627					
628					
629					
630					

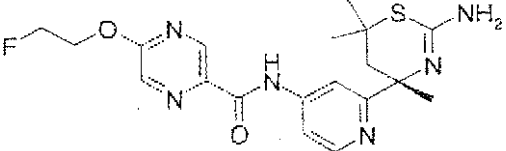
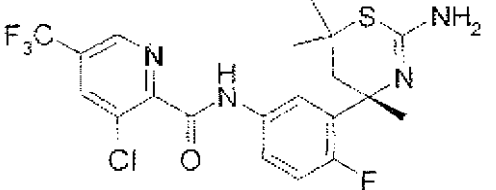
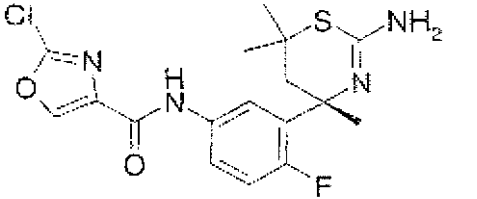
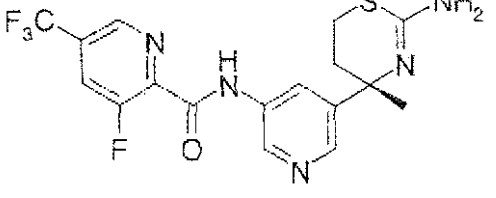
[Tabla 128]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor desplazamiento : orden ascendente order)	uv
631					
632					
633					
634					
635					
636					

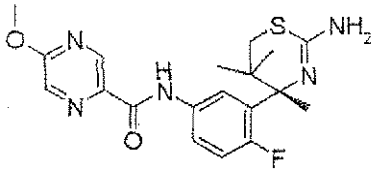
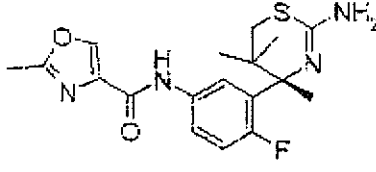
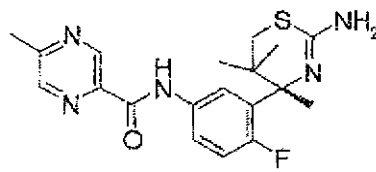
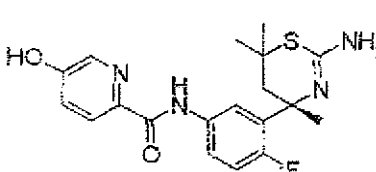
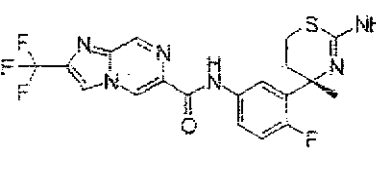
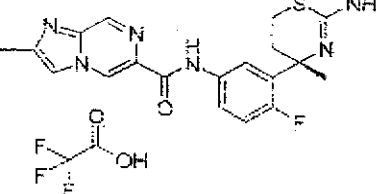
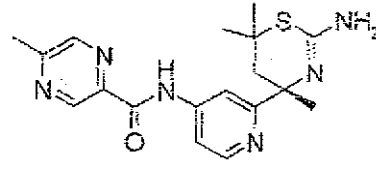
[Tabla 129]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
637		387			
638					
639					
640					
641					
642					

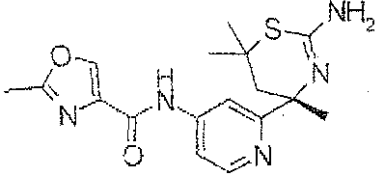
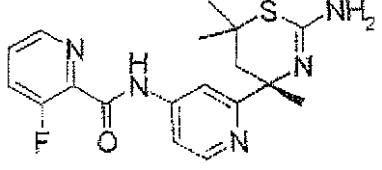
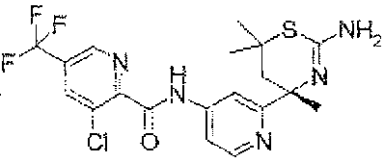
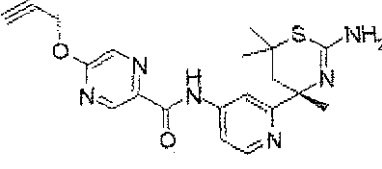
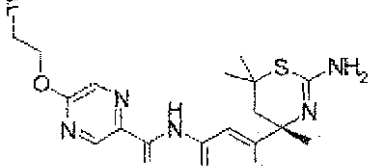
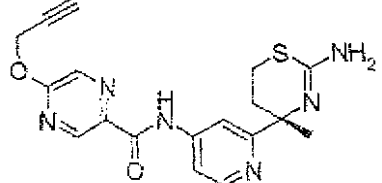
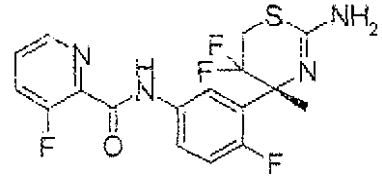
[Tabla 130]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	PF	RMN (disolvente, valor de desplazamiento : orden ascendente order)	uv
643					
644		475			
645		397			
646		414			

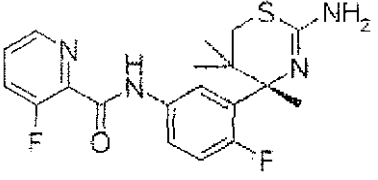
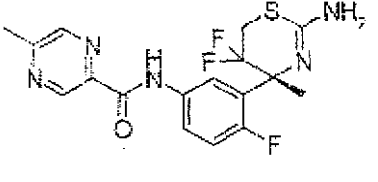
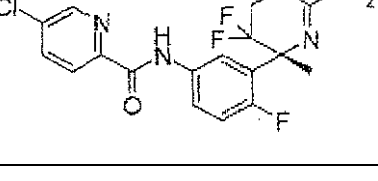
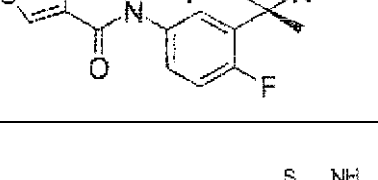
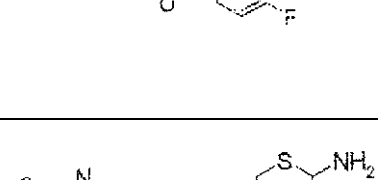
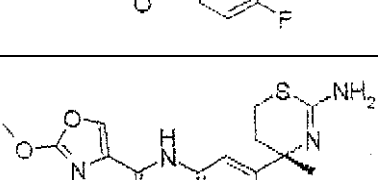
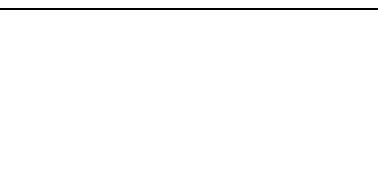
[Tabla 131]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	RMN (NMR (disolvente, valor de desplazamiento))
647		404	
648		377	
649		388	
650		389	
651		453	
652		399	
653		371	

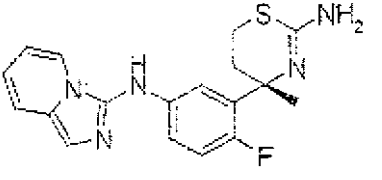
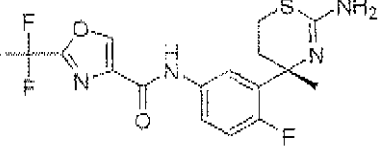
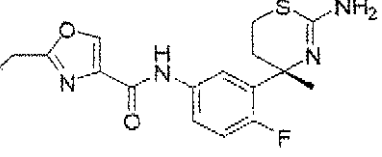
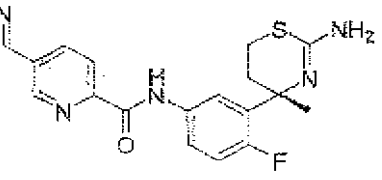
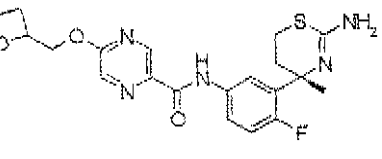
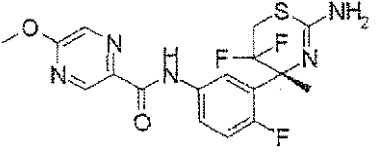
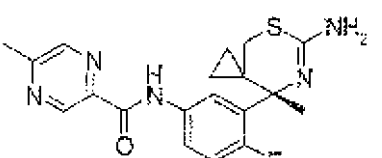
[Tabla 132]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	RMN (disolvente, valor de desplazamiento)
654		360	
655		374	
656		458	
657		411	
658		419	
659		383	
660			<p>RMN 1H (CDCl3) δ: 1,84 (3H, similar a d), 3,16 (1H; ddd, J = 6,9, 12,6 14,4 Hz), 3,36 (1H, ddd, J = 6,0, 12,6 18,9 Hz), 4,61 (2H, a), 7,07 (1H, dd, J = 8,7, 11,7 Hz), 7,49-7,63 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J = 3,0, 6,9 Hz), 7,95 (1H, ddd, J = 3,0, 6,9 8,7 Hz), 8,41 (1H, m), 9,85 (1H, sa)</p>

[Tabla 133]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	MMR (disolvente, valor de desplazamiento)
661			RMN de 1H (CDCl ₃) δ: 0,89 (3H, s), 1,11 (3H, d, J = 3,0 Hz), 1,67 (3H, d, J = 4,2 Hz), 2,63 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,12 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,29 (2H, a), 7,02 (1H, dd, J = 8,7, 12,3 Hz), 7,49-7,64 (3H, m), 7,96 (1H, ddd, J = 3,0, 6,6 8,7 Hz), 8,45 (1H, m), 9,81 (1H, sa)
662			RMN de 1H (CDCl ₃) δ: 1,85 (3H, similar a d), 2,69 (3H, s), 3,17 (1H, ddd, J = 6,9, 12,6 14,4 Hz), 3,37 (1H, ddd, J = 6,3, 12,9 18,9 Hz), 4,54 (2H, sa) 7,08 (1H, dd, J = 8,7, 11,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 6,9 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,93 (1H, ddd, J = 2,7, 6,6 8,7 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 0,6, 8,4 Hz), 8,55 (1H, dd, = 0,6, 2,4 Hz), 9,82 (1H, sa)
663			RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,85 (3H, similar a d), 3,18 (1H, ddd, J = 7,2, 12,9 15,0 Hz), 3,37 (1H, ddd, J = 6,0, 12,6 18,9 Hz), 4,60 (2H, a), 7,08 (1H, dd, J = 8,7, 11,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 3,0, 6,6 Hz), 7,90 (1H, ddd, J = 3,0, 6,6 8,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,35 (1H, d, J = 0,9 HZ), 9,63 (1H, sa)
664			RMN 1H (CDCl ₃) δ: 1,83 (3H, similar a d), 2,51 (3H, s), 3,16 (1H, ddd, J = 6,9, 12,9 15,3 Hz), 3,34 (1H, ddd, J = 6,3, 12,9 19,2 Hz), 4,53 (2H, sa) 7,05 (1H, dd, J = 8,7, 11,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,7, 6,9 Hz), 7,82 (1H, ddd, J = 2,7, 6,9 8,7 Hz), 8,16 (1H, s), 8,70 (1H, sa)
665			RMN de 1H (DMSO-d ₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,32-1,44 (2H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 1,85 (3H, similar a d), 2,70 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17 (1H, ddd, J = 6,9, 12,9 15,3 Hz), 3,34 (1H, ddd, J = 6,3, 12,9 19,2 Hz), 4,53 (2H, sa) 7,07 (1H, dd, J = 8,7, 11,7 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,94 (1H, ddd, J = 2,7, 6,6 8,7 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 0,6, 7,8 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 0,6, 1,8 Hz), 9,97 (1H, sa)
666		396	
667		385	

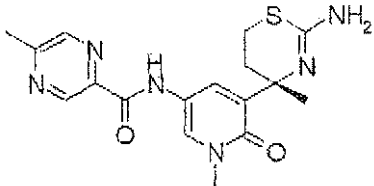
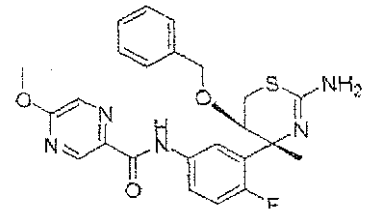
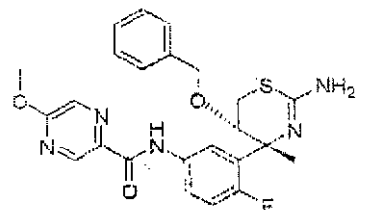
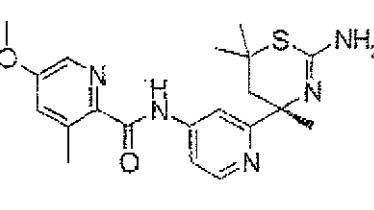
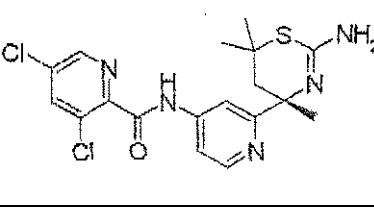
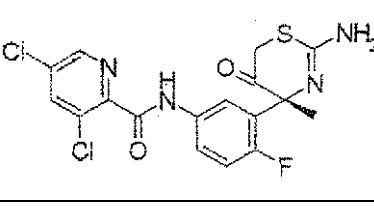
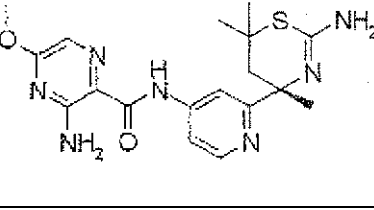
[Tabla 134]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	RMN (disolvente, valor de desplazamiento)
668		356	
669		403	
670			RMN 1H (CDCl3) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,6 Hz) 1,63 (3H, s), 1,88-1,97 (1H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,69-2,78 (1H, m), 2,84 (2H, c, J = 7,6 Hz), 2,93-3,01 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 11,8, 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,1, 2,8 Hz), 7,89 (1H, ddd, J = 8,8, 4,3 2,8 Hz), 8,16 (1H, s), 8,69 (1H, s).
671		370	
672		432	
673		412	
674			RMN de 1H (DMSO-d3) δ: 0,53-0,59(1 H, m), 0,65-0,72 (1H, m), 0,85-0,91 (1H, m), 1,14-1,17 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,46 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,69 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 12,1, 1,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,5, 8,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 6,8, 2,8 Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 8,8, 4,0 2,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,36 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,60 (1H, s).

[Tabla 135]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	RMN (disolvente, valor de desplazamiento)
675		402	
676		426	
677		396	
678		430	
679		372	
680			RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,47 (3H, s), 1,77-1,83 (1H, m), 2,34-2,39 (1H, m), 2,48-2,53 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,89-2,96 (1H, m), 3,90 (3H, s), 5,86 (2H, s a), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,69 (1H, s), 9,14 (1H, s), 10,69 (1H, s).
681			RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,52 (3H, s), 1,80-1,85 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,64-2,69 (2H, m), 2,96-3,01 (1H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,67 (1H, s), 9,10 (1H, s), 10,58 (1H, s).

[Tabla 136]

N° de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	RMN (disolvente, valor de desplazamiento)
682			RMN de ^1H (DMSO)- d_6 δ : 1,46 (3H, s), 1,95-2,01 (1H, m), 2,33-2,36 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,64-2,69 (1H, m), 2,74 (3H, s), 2,92-2,96 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,94-7,95 (1H, m), 8,67 (1H, s), 9,09 (1H, s), 10,57 (1H, s).
683		482	
684		482	
685		400	
686		424	
687		427	
688		402	

[Tabla 137]

Compuesto N°	Estructura	EM (M+1)	RMN (disolvente, valor de desplazamiento)
689		390	
690		413	
691		374	
692		428	
693			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,77 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,71 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,33 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,65 (1H, t, J = 2,4 Hz), 5,13 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,05 (2H, a), 7,19 (1H, similar a d), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, similar a d), 7,87 (1H, similar a s), 8,47 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,90 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,37 (1H, sa)
694			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,77 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,67 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,23 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,02 (3H, s), 5,82 (2H, sa) 7,19 (1H, similar a d), 7,24 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, similar a d), 7,86 (1H, similar a s), 8,40 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,31 (1H, sa)
695			RMN de 1H (DMSO-d6) δ: 0,79 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,46 (3H,s), 1,78 (1H, d, J = 14,1 Hz), 1,86 (3H, t, J = 2,4 Hz), 2,39 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,90 (1H, c, J = 2,4 Hz), 6,49 (2H, a), 7,18 (1H, similar a d), 7,27 (1H, t, J = 7,8 Hz). 7,73 (1H, similar a d), 7,87 (1H, similar a s), 8,44 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,89 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,38 (1H, sa)

[Tabla 138]

Nº de Compuesto	Estructura	EM (M+1)	RMN (disolvente, valor de desplazamiento)
696			RMN 1H (DMSO-d6) δ: 0,77 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,71 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,32 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,95 (2H, a), 7,22 (1H, similar a d), 7,27 (1H, 1 J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, similar a d), 7,88 (1H, similar a s), 8,29 (1H, dd, J = 0,6, 8,1 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 9,19 (1H, dd, J = 0,6, 2,1 Hz), 10,65 (1H, sa)
697		410	
698			
699			
700			
701		400	
702		443	

Ensayo de Ejemplo de prueba de la actividad inhibidora de la β -secretasa

- 5 Se añadieron 45,5 microlitros de la solución peptídica sustrato (Biotina-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X= ácido ϵ -amino-n-caprónico, Eu= criptato de europio) a cada pocillo de la placa de semiárea de 96 pocillos (una placa negra: Corning Incorporated), y después de la adición de 0,5 microlitros de la muestra de ensayo (disueltos en N,N'-dimetilformamida) y 1 microlitro de BACE-1 humana recombinante (R&D Systems), la mezcla de reacción se incubó a 30°C durante 3 horas. El péptido sustrato se sintetizó haciendo reaccionar Cryptate TBPCOOH mono SMP
- 10 (CIS bio international) con Biotina-XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.). Las concentraciones finales del péptido sustrato y BACE-1 humana recombinante se ajustaron a 18 nM y 7,4 nM respectivamente, y la reacción se realizó en tampón de acetato sódico (acetato sódico 50 nM, pH 5,0, 0,008% Triton X-10).

- 15 Después de la incubación para reacción, 50 microlitros de 8,0 microg/ml de estreptavidina-XL665(CIS bio international) disueltos en tampón fosfato (150 mM $K_2 HPO_4$ - $KH_2 PO_4$, pH 7,0, Triton X-100 al 0,008 %, 0,8 MKF) se añadieron a cada pocillo y se dejaron reposar a 30°C durante una hora. Después, se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación: 320 nm, longitud de onda de medición: 620 nm y 665 nm) usando un contador Wallac 1420 (Perkin Elmer life sciences). La actividad enzimática se determinó a partir de la proporción del recuento de cada longitud de onda (10.000 x recuento 665/recuento 620) y se calculó la concentración inhibidora al 50% frente a la
- 20 actividad enzimática. Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se indican en la Tabla 139.

[Tabla 139]

Nº de Compuesto	Cl ₅₀ (uM)	Nº de Compuesto	Cl ₅₀ (uM)
3	0,08	92	0,08
11	0,17	93	0,08
12	0,16	94	0,17
26	4,85	101	0,08
34	0,10	105	0,13
38	0,14	106	0,12
41	0,15	109	0,10
62	0,17	111	0,18
65	0,72	114	0,16
66	0,15	126	2,14
70	0,09	136	0,11
71	0,16	141	0,12
72	0,11	149	9,25
76	0,18	150	2,48
80	0,07	151	6,77
86	0,19	155	5,96
87	0,09	163	6,79
		164	0,08

5 Los compuestos siguientes han presentado valores de Cl₅₀ iguales o inferiores a 1 uM en el mismo ensayo; compuestos 4, 5 6 8 10 18 19 20 21 22 29 32 33 35 43 45 46 58 59 63 64 68 69 75 77 78 79 81 82 83 84 85 88 89 90 91 95 96 97 98 100 102 103 104 107 108 110 112 113 115 116 117 118 119 120 121 123 124 125 127 131 132 133 134 135 142 143 144 145 148 152 157 158 162 y 165.

10 también, los compuestos 462, 463 465 467 469 470 471 472 479 482 483 486 489 490 492 501 503 507 508 509 510 511 512 516 518 519 523 527 528 531 532 533 536 538 539 540 542 545 546 547 548 549 552 553 554 555 556 557 558 560 561 562 564 565 567 568 569 570 571 572 573 574 575 578 581 582 583 584 586 587 590 595 596 600 601 602 603 604 606 606 609 612 613 637 644 y 646 presentaron valores de Cl₅₀ iguales o inferiores a 1 uM en el mismo ensayo;

15 Los compuestos siguientes también han presentado valores de Cl₅₀ iguales o inferiores a 1 uM en el mismo ensayo; los compuestos 647, 648 649 650 651 654 656 657 658 659 661 666 670 671 672 673 675 676 677 678 679 683 684 685 686 687 688 690 691 692 693 694 695 696 697 y 698.

Ejemplo de Formulación 1

20 La formulación granular se prepara con los ingredientes siguientes;

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	lactosa,	700 mg
	almidón de maíz	472 gm
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

25 El compuesto de la fórmula (I) y la lactosa se pasan por un tamiz de retícula 60. El almidón de maíz se pasa por un tamiz de retícula 120 y se mezclan con un mezclador en forma de V. Se añade una solución acuosa de HPC-L (Hidroxipropilcelulosa de viscosidad baja) al polvo mezclado, amasado, granulado (granulación por extrusión; diámetro de los poros 0,5-1 mm) y se pasó a un proceso de secado. El gránulo desecado resultante se tamiza con una red de vibración (de 12/60 de retícula), para dar una formulación granular.

Ejemplo de formulación 2

La formulación granular para el llenado de cápsulas se prepara con los ingredientes siguientes;

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	15 mg
	lactosa,	90 mg
	almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

5 El compuesto de la fórmula (I) y la lactosa se pasan por un tamiz de retícula 60. El almidón de maíz se pasa por un tamiz de retícula 120 y se mezclan. Se añade una solución acuosa de HPC-L al polvo mezclado, amasado, granulado y desecado. El tamaño de partícula del gránulo desecado resultante se regula y cada uno de los 150 mg se carga en las cápsulas de gelatina dura N° 5.

10 Ejemplo de Formulación 3

Se prepara un comprimido usando los ingredientes siguientes:

Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	10 mg
	lactosa,	90 mg
	celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

15 El compuesto de la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal de sodio de carboximetilcelulosa) se pasan a través de un tamiz de retícula 60 y se mezclan. El estearato de magnesio se mezcla con el gránulo mezclado anterior, para dar un polvo mezclado para un comprimido, que se comprime con una máquina troqueladora, para dar un comprimido de 150 mg.

20 Ejemplo de Formulación 4

Los ingredientes siguientes se calientan, se mezclan y se esterilizan, para dar una inyección.

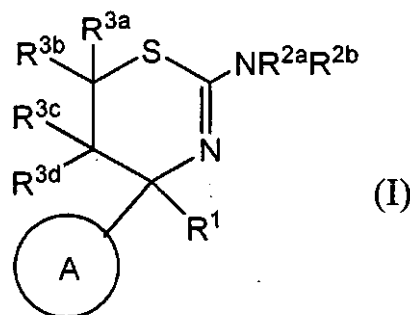
Ingrediente	Compuesto de la fórmula (I)	3 mg
	tensioactivo no iónico	15 mg
	agua purificada para inyectables	1 ml

25 **Aplicación Industrial**

30 Un compuesto de la presente invención puede ser un fármaco útil para tratar enfermedades inducidas por la producción, secreción y/o depósito de la proteína β amiloide.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 donde el anillo A es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, donde el grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno se selecciona de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, indazolilo, indolizínilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridina, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, carbazolilo, acridinilo e imidazoquinolilo,

10 R¹ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido alquino inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido acilo opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior carbocíclico opcionalmente sustituido, alquilo inferior heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi inferior heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi inferior heterocíclico opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o R^{3a} y R^{3b} o R^{3c} y R^{3d} pueden formar un anillo carbocíclico junto con un átomo de carbono unido o pueden formar oxo,

25 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; donde "alquilo inferior" significa alquilo C1-C15 lineal o ramificado, y donde el resto de alquilo en "alcoxi inferior", "halógeno alquilo inferior", "hidroxilo alcoxi inferior", "alcoxycarbonilo inferior", "alquilamino inferior", "alquilo inferior hidroxilamino", "alquilo inferior alcoximino inferior", "alquilamino inferior", "alcoxi inferior alcoxi inferior", "alcoxi inferior alqueno inferior", "alcoxycarbonilo inferior alqueno inferior", "alcoxi inferior alquino inferior", "alcoxycarbonilo inferior alquino inferior", "carbamoilalquilo inferior", "carbamoilalquilo inferior hidroxilo", "alcoximino inferior", "alquiltio inferior", "alquilsulfonilo inferior", "alquilsulfamoilo inferior", "alquilsulfino inferior", "alquilo carbocíclico inferior", "alcoxi carbocíclico inferior", "alcoxycarbonilo carbocíclico inferior", "alquilamino carbocíclico inferior", "carbamoilalquilo carbocíclico inferior", "alquilo heterocíclico inferior", "alcoxi heterocíclico inferior", "alquilamino heterocíclico inferior", "alcoxycarbonilo heterocíclico inferior" y "alquilcarbamoilo heterocíclico inferior" es lo mismo que "alquilo" en lo que antecede;

35 donde "alqueno inferior" significa alqueno C2-C15 lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición del mismo, y donde el resto de alqueno inferior en "hidroxilo alqueno inferior", "alcoxi inferior alqueno inferior", "alcoxycarbonilo inferior alqueno inferior", "alqueno inferior carbocíclico", "alquenilo inferior", "alquiltio inferior" y "alquencilamino inferior" es el mismo que el del "alqueno inferior".

40 donde "alquino inferior" significa alquino C2-C10 lineal o ramificado que tiene uno o más triples enlaces en cualquier posición del mismo, donde alquino inferior puede tener adicionalmente un doble enlace en cualquier posición del mismo, y donde el resto de alquino inferior en "hidroxilo alquino inferior", "alcoxi inferior alquino inferior", "alcoxycarbonilo inferior alquino inferior", "alquino inferior carbocíclico", "alquinoxilo inferior", "alquencilamino inferior" y "alquencilamino inferior" es el mismo que el del "alquino inferior" anterior.

45 donde "alquilenio inferior" significa una cadena de carbono C1-C10 lineal o ramificada;

donde el resto de alquilenio inferior en "alquencilodioxo inferior" es igual que el "alquilenio inferior" descrito anteriormente; donde "alquencileno inferior" significa una cadena de carbono de C2-C10 divalente lineal o ramificada que tiene un doble enlace en cualquier posición arbitraria del mismo;

donde "alquencileno inferior" significa una cadena de carbono de C2-C10 divalente lineal o ramificada que tiene un triple enlace y también un doble enlace en cualquier posición arbitraria del mismo;

50 donde "acilo" significa acilo C1-C10 alifático, carbonilo carbocíclico y carbonilo heterocíclico;

donde el o los sustituyentes de "alquilo inferior opcionalmente sustituido" es uno o más de los sustituyentes seleccionados de un grupo sustituyente α , y donde

El grupo α es un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior hidroxilo, alcoxi inferior alcoxi inferior, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior, imino, hidroximino, alcoximino inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, hidroxialquilcarbamoilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfonilo inferior, ciano, nitro, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico.

5 donde el o los sustituyentes de "alcoxi opcionalmente sustituido" "alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido" y "alquiltio inferior opcionalmente sustituido" es uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; donde los sustituyentes del "alquenilo inferior opcionalmente sustituido" y "alquiltio inferior opcionalmente sustituido" es uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

10 donde los sustituyentes del "amino opcionalmente sustituido" y "carbamoilo opcionalmente sustituido" es uno o más de los sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico.

15 donde los sustituyentes de "acilo opcionalmente sustituidos" es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α y un resto del anillo en carbonilo carbocíclico y heterocíclicarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo inferior, el grupo sustituyente α y alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α .

20 donde el o los sustituyentes de "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido", "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" del anillo A y B es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

25 alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , hidroximino y alcoximino inferior;

30 aminoalquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alquilo inferior hidroximino, alquilo inferior alcoximino inferior, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alquenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alcoxi inferior

35 alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alcoxi inferior alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

40 alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , alcoxi inferior alquinoxil inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

45 alquiltio inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; alquiltio inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; alquiltio inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

50 alquilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; alquencilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; alquencilamino inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; aminooxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquildeno inferior y el grupo sustituyente

55 acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

60 alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ; sulfamoilo;

65 alquilsulfamoilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ;

azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

alquilo inferior carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

alquilo inferior heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

carbocíclicoxi opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

heterocíclicoxi etc.) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida,

alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

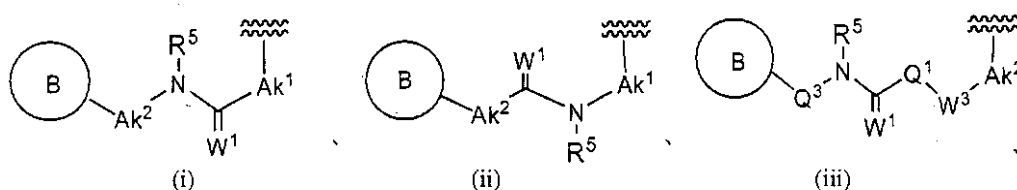
alcoxi carbocíclico inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior; alcoxi heterocíclico inferior opcionalmente

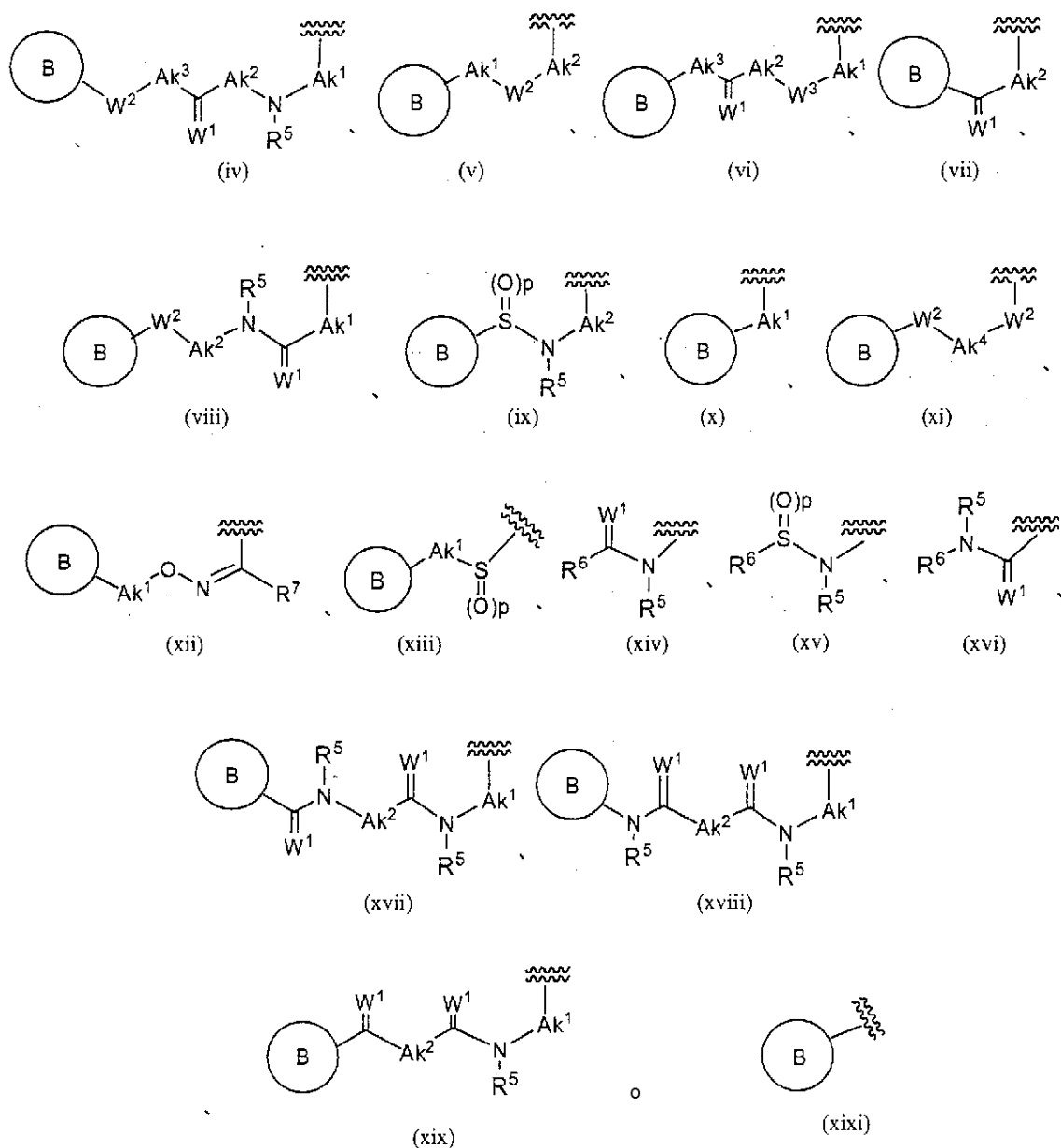
60 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior; alcoxycarbonilo inferior carbocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

alcoxycarbonilo inferior heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;

65 carbocícliciltio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida,

- alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 heterociclilitio opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 carbociclilo amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 5 heterocicililamino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 alquilamino carbociclilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 10 alquilamino inferior heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 carbocicililsulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 heterocicililsulfamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 15 carbocicililsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 heterocicililsulfonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 20 carbocicilicarbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 heterocicilicarbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 25 alcoxycarbamoilo inferior carbociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 alquilcarbamoilo inferior heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 carbocicililoxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 30 heterocicililoxicarbonilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α , α ; azida, alquilo inferior y halógeno alquilo inferior;
 alquilendioxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno oxo, azida y
 35 donde estos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de estos grupos; donde el anillo A puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de



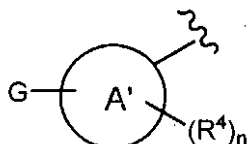


donde Ak¹, Ak² y Ak³ son, cada uno de forma independiente, un enlace sencillo alquileo inferior opcionalmente sustituido, alquenileno inferior opcionalmente sustituido o alquinileno inferior opcionalmente sustituido;
 Ak⁴ es alquileo inferior opcionalmente sustituido, alquenileno inferior opcionalmente sustituido o alquinileno inferior opcionalmente sustituido;
 W¹ y W³ son cada uno de forma independiente O o S, W² es O, S o NR⁵,
 R⁵ y R⁶ son, cada uno de forma independiente, hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxicarbonilo inferior alquilo inferior, alquilo carbociclilo inferior, alquenilo inferior, alquenilo hidroxilo inferior, alcoxi inferior alquenilo inferior, alcoxicarbonilo inferior alquenilo inferior, alquenilo inferior carbociclilo, alquinilo inferior, alquinilo hidroxilo inferior, alcoxi inferior alquinilo inferior, alcoxicarbonilo inferior alquinilo inferior, alquinilo carbociclilo inferior o acilo; R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;
 el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y p es 1 o 2; W¹, W³ o W⁵ pueden ser independientes cuando se pluraliza y el átomo de oxígeno de (xii) puede estar en cis o trans del sustituyente R⁷; y

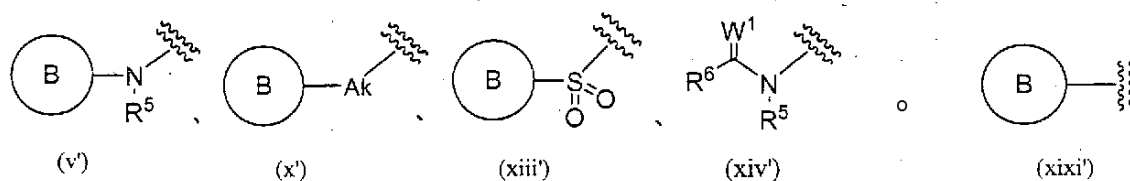
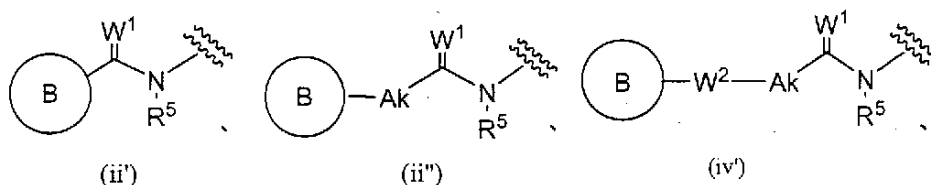
donde un sustituyente en "alquileo inferior opcionalmente sustituido", "alquenileno inferior opcionalmente sustituido" y "alquinileno inferior opcionalmente sustituido" es uno o más del grupo sustituyente α ,
 En otros casos de un "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y un "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" los sustituyentes del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α ,
 y el o los sustituyentes de "alquilo inferior carbocíclico opcionalmente sustituido", "alquilo inferior heterocíclico

opcionalmente sustituido", "alcoxi inferior carbocíclico opcionalmente sustituido" y "alcoxi inferior heterocíclico opcionalmente sustituido" es uno o más sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente α .

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo A es



5 donde el anillo A' es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, donde el grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno se selecciona de pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, indazolilo, indolizino, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzotriazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridina, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, carbazolilo, acridinilo e imidazoquinolilo, G es



15 donde R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior o acilo,

R⁶ es un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alquino inferior opcionalmente sustituido, W es O o S, W² es O, S o NR⁵,

Ak es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o alqueno inferior opcionalmente sustituido,

20 el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido y cada R⁵ puede ser independiente

R⁴ es halógeno, hidroxilo, mercapto, halógeno alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior, acilamino o alquilo inferior y cada R⁴ puede ser independiente, n es un número entero de 0 a 2;

25 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde el anillo A' es piridilo; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 4. El compuesto de la reivindicación 2, donde el anillo A' es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R¹ es alquilo C1-C3; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde tanto R^{2a} como R^{2b} son hidrógeno; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde todos los R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} y R^{3d} son hidrógeno, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^{3a} y R^{3b} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno y de alquilo inferior opcionalmente sustituido; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y 8, donde R^{3c} y R^{3d} son el mismo sustituyente seleccionado de halógeno y de alquilo inferior opcionalmente sustituido; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^{3a} y R^{2b}, o R^{3c} y R^{3d} forman un anillo carbocíclico junto con un átomo de carbono unido; una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.
- 10 12. Una composición farmacéutica que tiene una actividad inhibidora 1 de la enzima de escisión de la proteína precursora de amiloide en sitio beta, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.
- 15 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la demencia por Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), enfermedad de Down, alteraciones de la memoria, enfermedad producida por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob etc.), alteraciones leves de la cognición (ALC), hemorragia cerebral hereditaria de tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral. otra demencia por degeneración. demencia mixta por degeneración vascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson', demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración corticobasal, cuerpos de Lewy difusos en la enfermedad de Alzheimer, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, o angiopatía amiloide cerebral.
- 20 14. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar la demencia por Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), enfermedad de Down, alteraciones de la memoria, enfermedad producida por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob etc.), alteraciones leves de la cognición (ALC), hemorragia cerebral hereditaria de tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral. otra demencia por degeneración. demencia mixta por degeneración vascular, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson', demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración corticobasal, cuerpos de Lewy difusos en la enfermedad de Alzheimer, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, o angiopatía amiloide cerebral.
- 25 30