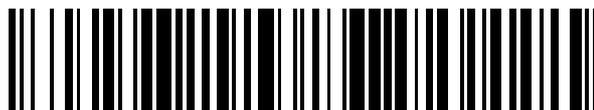


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 065**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 277/20</b>	(2006.01)	<b>A61P 13/02</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/421</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)	<b>C07D 263/34</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/56</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 263/48</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2008** **E 08842145 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014** **EP 2206707**

54 Título: **Compuesto de azolcarboxamida o sal del mismo**

30 Prioridad:

**24.10.2007 JP 2007276894**

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

**24.09.2014**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME CHUO-KU  
TOKYO 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**SUGASAWA, KEIZO;  
KAWAGUCHI, KENICHI;  
NOMURA, TAKAHO;  
MATSUMOTO, SHUNICHIRO;  
SHIN, TAKASHI;  
AZAMI, HIDENORI;  
ABE, TOMOAKI;  
SUGA, AKIRA;  
SEO, RYUSHI;  
TANAHASHI, MASAYUKI y  
WATANABE, TORU**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 498 065 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuesto de azolcarboxamida o sal del mismo

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de azolcarboxamida que es útil como producto farmacéutico, en concreto, un agente terapéutico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria, y dolor del tracto urinario bajo asociado con varias enfermedades del tracto urinario bajo incluyendo vejiga hiperactiva, y varias enfermedades acompañadas por dolor.

**Antecedentes de la técnica**

Una vejiga hiperactiva es una afección clínica que muestra urgencia urinaria con independencia de la incontinencia, que generalmente se acompaña con frecuencia urinaria y nocturia (Documento No Patente 1). En la actualidad, para el tratamiento de los mismos, se usa principalmente un agente anticolinérgico para un tratamiento de los mismos, y se dan resultados de tratamiento constante. Sin embargo, se ha divulgado que el uso de los mismos es difícil con pacientes con hipertrofia de próstata o pacientes ancianos ya que se sabe que causan efectos secundarios como boca seca, estreñimiento y visión borrosa, así como un riesgo de retención urinaria. Además, hay pacientes que no muestran mejora con el tratamiento anticolinérgico. Debido a lo anterior, hay gran expectación por un fármaco con un nuevo mecanismo de acción para la vejiga hiperactiva.

Un factor de crecimiento nervioso (NGF) es uno de los factores humorales llamados genéricamente como factor neurotrófico, que juega un papel importante en el desarrollo, diferenciación y mantenimiento funcional de las neuronas en el cuerpo vivo. Como receptor de NGF, se conocen un receptor de trkA (receptor de tirosín quinasa) de elevada afinidad y un receptor de p75 de baja afinidad. Se ha divulgado que p75 se une a todos los factores neurotróficos, y está involucrado en la apoptosis en el proceso de desarrollo neuronal, pero el papel no se ha entendido aún por completo. Es sabido que los ratones knockout en NGF y receptor trkA muestran el fenotipo similar (Documento No Patente 1) y se cree que la acción fisiológica de NGF se muestra principalmente a través del receptor trkA.

Se sabe que el nivel de NGF está aumentado en pacientes con vejiga hiperactiva o cistitis intersticial (Documento No Patente 2), y se ha divulgado que una instilación intravesical de NGF reduce la capacidad de la vejiga de una rata y que la inhibición de NGF mejora la función urinaria en la rata de modelo de frecuencia urinaria (Documento No Patente 3). Además, se ha divulgado que la inhibición de NGF mejoró la frecuencia urinaria o incontinencia urinaria en un paciente con cistitis intersticial (Documento No Patente 4), y por tanto se cree que el inhibidor del receptor trkA es útil como agente terapéutico para disminuir las enfermedades del tracto urinario tales como vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, prostatitis y similares.

Además, el inhibidor del receptor trkA tiene diferentes mecanismos de acción, y por lo tanto se espera evitar los efectos secundarios específicos del agente anticolinérgico así como se espera un efecto en los pacientes que no mostraron mejora con el tratamiento anticolinérgico. Además, se espera que este agente tenga efectos potentes en la mejora de los síntomas subjetivos actuando sobre los nervios sensoriales. Además, se ha divulgado que este agente muestra un efecto de mejorar la afección clínica sin disminuir la presión urinaria en la rata de modelo de frecuencia urinaria (Documento No Patente 5), y por tanto se espera administrarlo de manera segura a un paciente con hipertrofia prostática o a un paciente anciano.

Se sabe que cuando se administra NGF a un humano o una rata, se induce el dolor, y esa sensación de dolor se pierde en los ratones knockout en receptor trkA. En consecuencia, se cree que NGF está fuertemente relacionado con la expresión del dolor. Una inhibición de NGF muestra eficacia en animales modelo con dolor neuropático o dolor inflamatorio, tales como un modelo con dolor inducido por daño en los nervios isquiáticos (Documento No Patente 6) y un modelo con dolor inducido por daño en la articulación de la rodilla (Documento No Patente 7), y se cree que un inhibidor del receptor trkA es útil como agente terapéutico para varios dolores tales como enfermedad del tracto urinario inferior acompañada de dolor en el tracto urinario inferior, osteoartritis, o similares.

El potencial de los inhibidores de la quinasa Trk para el tratamiento del cáncer y el dolor se describe en el Documento No Patente 10.

Al igual que con el compuesto mencionado anteriormente, se conoce un derivado de indolocarbazol (Documento No Patente 8), un derivado de pirrolocarbazol (Documento de Patente 1), un derivado de pirazolona (Documento de Patente 2), un derivado de oxiindol (Documentos de Patente 3 y 4), un derivado de azaoxiindol (Documento de Patente 5), un compuesto de anillo condensado de pirazorilo (Documento de Patente 6), un derivado de pirazol (Documentos de Patente 7 y 8), un derivado tricíclico (Documento de Patente 9), ALE-0540 (Documento de Patente 10), un derivado de benzo[des]isoquinolina (Documento de Patente 11), un derivado de benzo[imn]fenantrolina (Documento de Patente 12), y un derivado de pirrolotriazina (Documento de Patente 13).

Los compuestos de tiazolcarboxamida se divulgan en los Documentos de Patente 14, 15 y 16. Estos compuestos se usan en la preparación de inhibidores del virus de la hepatitis C. También, los derivados de tiazol que se describen en el Documento No Patente 9 se preparan para esta indicación concreta. Los compuestos de tiazolcarboxamida que se describen en el Documento de Patente 17 se desarrollan para el tratamiento de aterosclerosis. En el Documento de Patente 18, algunos compuestos de tiazolcarboxamida se describen como agentes para la esterilización y el tratamiento de infecciones en mamíferos. También, los compuestos de oxazolcarboxamida del Documento No Patente 11 se preparan como agentes antibacterianos. El Documento de Patente 19 describe compuestos de tiazolcarboxamida que son útiles como fungicidas.

- 10 Documento de Patente 1: Folleto de Publicación Internacional WO01/14380
- Documento de Patente 2: Folleto de Publicación Internacional WO01/32653
- Documento de Patente 3: Folleto de Publicación Internacional WO02/20479
- Documento de Patente 4: Folleto de Publicación Internacional WO02/20513
- Documento de Patente 5: Folleto de Publicación Internacional WO03/027111
- 15 Documento de Patente 6: Documento JP-A-2003-231687
- Documento de Patente 7: Folleto de Publicación Internacional WO2005/049033
- Documento de Patente 8: Folleto de Publicación Internacional WO2005/103010
- Documento de Patente 9: Folleto de Publicación Internacional WO2005/076695
- Documento de Patente 10: Folleto de Publicación Internacional WO01/78698
- 20 Documento de Patente 11: Folleto de Publicación Internacional WO2007/030939
- Documento de Patente 12: Folleto de Publicación Internacional WO2007/030934
- Documento de Patente 13: Folleto de Publicación Internacional WO2007/061882
- Documento de Patente 14: Documento WO 2007/017144 A2
- Documento de Patente 15: Documento EP 1 881 001 A1
- 25 Documento de Patente 16: Documento WO 2007/014926 A1
- Documento de Patente 17: Documento WO 2007/035478 A2
- Documento de Patente 18: Documento WO 2004/018428 A1
- Documento de Patente 19: Documento WO 96/16954 A1
- Documento No Patente 1: Reviews in the Neurosciences', (UK), 1997, vol 8, páginas 13 a 27
- 30 Documento No Patente 2: 'British Journal of Urology', (UK), 1997, vol 79, páginas 572 a 7
- Documento No Patente 3: 'Neuroscience', (USA), 1997, vol 78, 2ª edición, páginas 449 a 59
- Documento No Patente 4: 'General Outline preliminarily described for the 99th American Urology Association', San Francisco, 2004, N° 363
- Documento No Patente 5: 'The Journal of Urology', (USA), 2005, vol 173, páginas 1016 a 21
- 35 Documento No Patente 6: 'Pain', (USA), 1999, vol 81, páginas 245 a 55
- Documento No Patente 7: 'Pain', (USA), 2005, vol 116, páginas 8 a 16
- Documento No Patente 8: 'Cancer Research', 1999, vol 59, páginas 2395 a 2401
- Documento No Patente 9: Synthesis, 2006, vol 15, páginas 2563-2567
- Documento No Patente 10: Expert Opin. Ther. Patents 2009, vol 19, páginas 305-319
- 40 Documento No Patente 11: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol 17, páginas 2347-2350

**Divulgación de la invención**

Problema que la invención pretende resolver

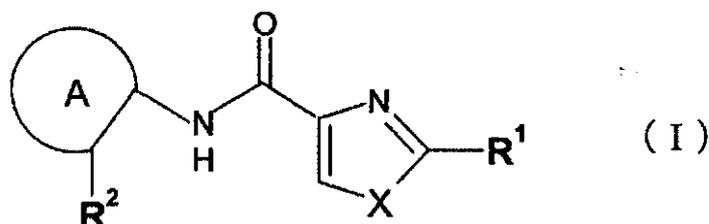
45 Como se describe anteriormente, los agentes terapéuticos existentes para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria e incontinencia urinaria asociados con vejiga hiperactiva, y varias enfermedades del tracto urinario inferior acompañadas de dolor del tracto urinario bajo, como cistitis intersticial, prostatitis crónica, y similares no son satisfactorios desde el punto de vista de eficacia, seguridad o similares. Por lo tanto, ha habido una fuerte demanda de un agente terapéutico para la enfermedad del tracto urinario inferior que sea excelente en eficacia y seguridad.

Medios para resolver el problema

55 Como se describe anteriormente, se puede esperar que un inhibidor del receptor trkA sea un agente terapéutico seguro para la enfermedad del tracto urinario inferior, con pocos efectos secundarios como boca seca, retención urinaria y similares. Los presentes inventores investigaron en profundidad un compuesto que tiene actividad de inhibidor del receptor trkA con el propósito de proporcionar un compuesto novedoso útil para tratar la enfermedad del tracto urinario inferior y similares. Como resultado, los inventores descubrieron que un compuesto de azolcarboxamida representado por la siguiente fórmula (I) muestra una potente acción inhibidora del receptor trkA, por lo tanto completando la presente invención.

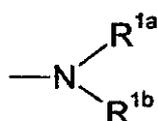
Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de azolcarboxamida representado por la siguiente fórmula (I), o una sal del mismo

65 [1] Un compuesto de azolcarboxamida representado por la siguiente fórmula (I), o una sal del mismo:

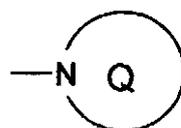


los símbolos de la fórmula tienen los siguientes significados:

- 5 X: S u O,  
R<sup>1</sup>: un grupo representado por la fórmula (II), o un grupo representado por la fórmula (III):



( I I )



( I I I )

- 10 R<sup>18</sup>: alquilo sustituido con uno o dos -OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
-Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-heteroarilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-CO-grupo de un anillo hetero saturado, -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,  
-Alk-CO- NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, un grupo del anillo hetero saturado, donde el grupo del anillo hetero saturado puede estar  
sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-arilo, o -Alk-grupo del anillo hetero saturado,  
donde el grupo del anillo hetero saturado en el -Alk-grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con  
alquilo C<sub>1-6</sub> o -OH,

- 15 Alk: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno alquilenos C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,  
R<sup>1b</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-arilo,

- 20 Q: amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1</sub> que se indica a  
continuación:

- 25 Grupo G<sub>1</sub>: halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-halógeno-alquilo  
C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo, -O-Alk-cicloalquilo, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
-CO- alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -CO-NH-Alk-OH, -Alk-CONR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, arilo, -O-arilo,  
heteroarilo que puede estar sustituido con (-O-alquilo C<sub>1-6</sub>), -Alk-heteroarilo, -O-(heteroarilo que puede estar  
sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo  
C<sub>1-6</sub>, -CN y -OH), -Alk-O-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -S-(heteroarilo que puede estar sustituido con C<sub>1-6</sub>  
alquilo), oxo, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup> y -Alk-arilo,

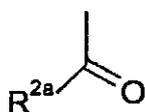
- 30 donde, en -Alk-arilo del Grupo G<sub>1</sub>, el Alk puede estar sustituido con -OH, y el arilo puede estar sustituido con -CO<sub>2</sub>H  
o -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

- 35 y dos sustituyentes en el grupo anular Q pueden combinarse para formar -Alk-,  
un anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que  
consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, o cicloalcano, puede ser espiro unido en el grupo anular Q,  
heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, areno o cicloalcano, puede condensarse con el grupo  
anular Q,

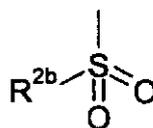
R<sup>C</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>D</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, o heteroarilo,

R<sup>2</sup>: un grupo representado por la fórmula (IV) o (V),



( I V )



( V )

- 40 R<sup>2a</sup>: -O-R<sup>e</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> o heteroarilo,

R<sup>E</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>F</sup>: -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>G</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>H</sup>: (1) -H, (2) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NH-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -CONH<sub>2</sub>, (4) cicloalqueno que puede estar sustituido con -Alk-OH o -CONH<sub>2</sub>, (5) el grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-cicloalquilo, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, (6) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN y halógeno, (7) heteroarilo, o (8) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>2</sub> que se indica a continuación:

Grupo G<sub>2</sub>: halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, cicloalquilo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo, -O-Alk-OH, -CN, -S- alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, un grupo del anillo hetero saturado, -CO-grupo del anillo hetero saturado, arilo y heteroarilo,

donde, en el Grupo G<sub>2</sub>, el cicloalquilo puede estar sustituido con -OH, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH o -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, el grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-arilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub> u oxo, y el heteroarilo puede estar sustituido con -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>H o -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

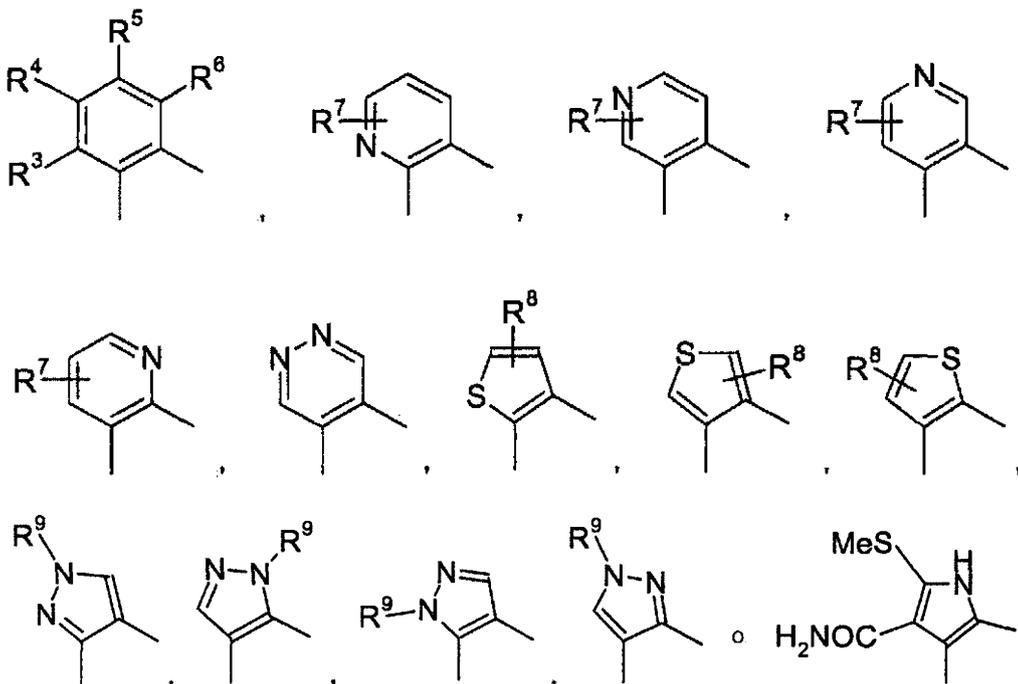
y R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> pueden combinarse con el átomo N al que están unidos para formar un anillo saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO- O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-arilo y -CO-grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>2b</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-R<sup>K</sup>, -NR<sup>L</sup>R<sup>M</sup>, arilo o un grupo del anillo hetero saturado, donde el grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con -CO-O-Alk-arilo,

R<sup>K</sup>: -CN, -OH, -N<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado, R<sup>L</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>M</sup>: heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado,

A:



R<sup>3</sup>: -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CN,

R<sup>4</sup>: -H, halógeno, -OH, -O-Alk-R<sup>4a</sup>, cicloalquilo que puede estar sustituido con -CN, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

-CO-NH-heteroarilo, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, un grupo del anillo hetero saturado, -O-grupo del anillo hetero saturado, -CO-grupo del anillo hetero saturado, -SO<sub>2</sub>-grupo del anillo hetero saturado, -CO-NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>3</sub> que se indica a continuación,

R<sup>4a</sup>: -H, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-arilo, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> o -NH-R<sup>o</sup>,

R<sup>o</sup>: -H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4b</sup>: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4c</sup>: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>,

-Alk-arilo, -Alk-grupo del anillo hetero saturado, cicloalquilo, arilo o un grupo del anillo hetero saturado, Grupo G<sub>3</sub>: halógeno, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, amino cíclico y -CO-grupo del anillo hetero saturado,

donde cada grupo del anillo hetero saturado en R<sup>4</sup>, el grupo del anillo hetero saturado en el -CO-grupo del anillo hetero saturado del Grupo G<sub>3</sub>, y el amino cíclico en el Grupo G<sub>3</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>4</sub> que se indica a continuación,

y dos sustituyentes en el amino cíclico en el Grupo G<sub>3</sub> pueden combinarse para formar -Alk-, un anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, o cicloalcano, puede ser espiro unido en el amino cíclico,

y areno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroareno, cicloalcano o un anillo hetero saturado, puede condensarse con el amino cíclico, Grupo G<sub>4</sub>: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-arilo, -O-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -Alk-arilo, -Alk-heteroarilo, -Alk-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -Alk-CO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -Alk-amino cíclico,

-Alk-NH-arilo, -Alk-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino cíclico, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo y -CN,

donde cada arilo y cada heteroarilo en el Grupo G<sub>4</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>5</sub> que se indica a continuación,

Grupo G<sub>5</sub>: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>5</sup>: -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-CN, -O-Alk-NH<sub>2</sub>, -O-Alk-NH-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-arilo o -CONH<sub>2</sub>,

donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono en el anillo de benceno al que están unidos para formar (1) un anillo pirazol, (2) un anillo 2,3-dihidro-1,4-dioxina, o (3) un anillo ciclopenteno que puede estar sustituido con -OH u oxo,

R<sup>6</sup>: -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

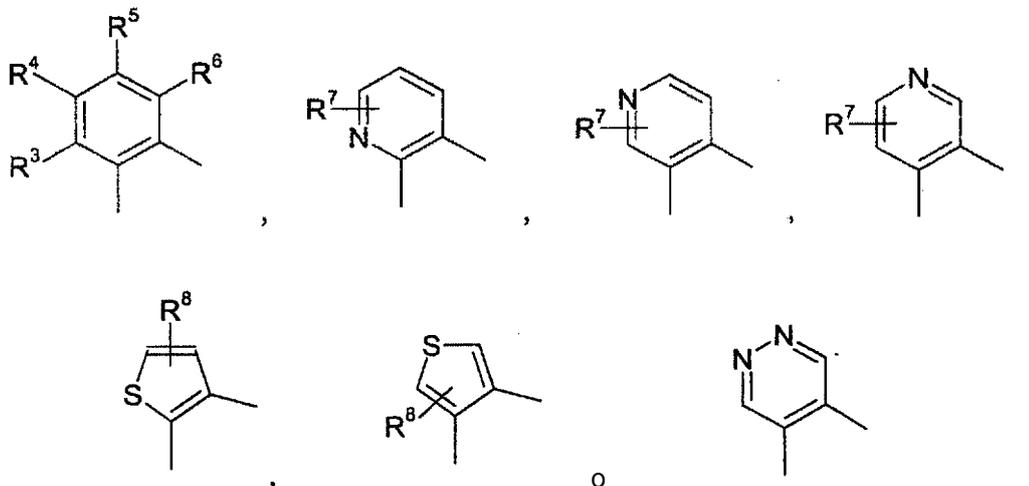
R<sup>7</sup>: -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-grupo del anillo hetero saturado o -Alk-grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>8</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, y

R<sup>9</sup>: -H, alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-grupo del anillo hetero saturado.

[2] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], donde R<sup>2</sup> es un grupo representado por la fórmula (IV).

[3] El compuesto, o una sal del mismo, de [2], donde A es un grupo anular representado por la siguiente fórmula: A:



[4] El compuesto, o una sal del mismo, de [3], donde R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>4</sup> es (1) -H, (2) halógeno, (3) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) cicloalquilo que puede estar sustituido con -CN, (5) el grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6) -O-grupo del anillo hetero saturado, o (7) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>3A</sub>, R<sup>6</sup> es -H o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H o -alquilo C<sub>1-6</sub>;

donde

Grupo G<sub>3A</sub>: -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4d</sup>R<sup>4e</sup> y amino cíclico,

R<sup>4d</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4e</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-grupo del anillo hetero saturado, y el amino cíclico en el Grupo G<sub>3A</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

dos sustituyentes en el amino cíclico en el Grupo G<sub>3A</sub> pueden combinarse para formar -Alk-, un anillo hetero

saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo o cicloalcano, puede ser espiro unido en el amino cíclico, y areno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroareno, cicloalcano o un anillo hetero saturado, puede condensarse con el amino cíclico.

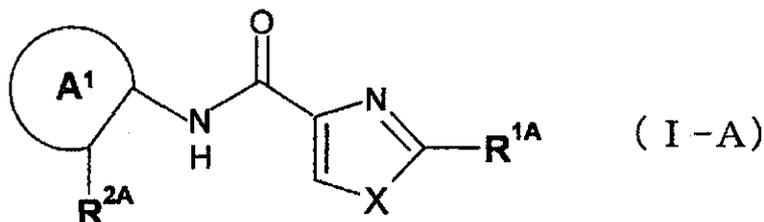
[5] El compuesto, o una sal del mismo, de [4], donde en R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> del grupo representado por la fórmula (II) es (1) -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (2) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-arilo, o (3) -Alk-(grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o -OH), R<sup>1b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y el amino cíclico representado por la fórmula (III) es amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1a</sub> que se indica a continuación;

Grupo G<sub>1a</sub>: F, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-(heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN y -OH).

[6] El compuesto, o una sal del mismo, de [5], donde en R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> del grupo representado por la fórmula (IV) es -O-R<sup>e</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>f</sup> o -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, donde R<sup>e</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>f</sup> es -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado, R<sup>g</sup> es -H, y R<sup>h</sup> es (1) -H, (2) cicloalquilo, (3) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) heteroarilo, o (5) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, -OH, cicloalquilo, -O- alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo del anillo hetero saturado y heteroarilo.

[7] El compuesto, o una sal del mismo, de [6], donde R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son -H.

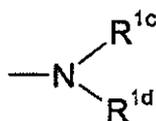
[8] Un compuesto de azolcarboxamida representado por la siguiente fórmula (I-A), o una sal del mismo:



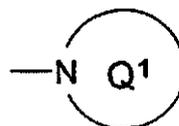
los símbolos de la fórmula tienen los siguientes significados:

X: S u O,

R<sup>1A</sup>: un grupo representado por la fórmula (II-A) o un grupo representado por la fórmula (III-A),



( I I - A )



( I I I - A )

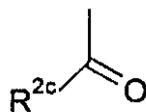
Alk: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno alqueno C<sub>1-6</sub>,

R<sup>1c</sup>: -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, o -Alk-grupo del anillo hetero saturado, R<sup>1d</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>,

Q<sup>1</sup>: amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1b</sub> que se indica a continuación,

Grupo G<sub>1b</sub>: F, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o -O-(heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, -O-C<sub>1-6</sub> alquilo, -CN y -OH),

R<sup>2A</sup>:



( I V - A )

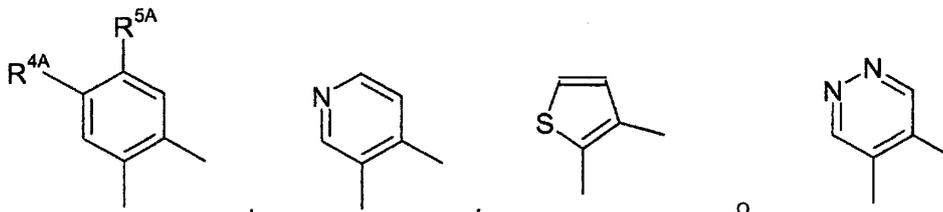
R<sup>2c</sup>: -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>w</sup> o -NH-R<sup>x</sup>,

R<sup>w</sup>: -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>x</sup>: (1) -H, (2) cicloalquilo, (3) grupo del anillo hetero saturado, (4) heteroarilo, o (5) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, cicloalquilo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y

un grupo del anillo hetero saturado,

A<sup>1</sup>:



- 5 R<sup>4A</sup>: (1) -H, (2) cicloalquilo sustituido con un -CN, (3) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5) -O-grupo del anillo hetero saturado, o (6) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre Grupo G<sub>3b</sub> que se indica a continuación,  
 10 Grupo G<sub>3b</sub>: -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4f</sup>R<sup>4g</sup> y amino cíclico,  
 R<sup>4f</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 R<sup>4g</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub> que es igual que o diferente de R<sup>4f</sup>, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo del anillo hetero saturado,  
 donde el amino cíclico en el Grupo G<sub>3b</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 15 y cicloalcano puede ser espiro unido en el amino cíclico en el Grupo G<sub>3b</sub>,  
 y el areno o el cicloalcano pueden condensarse con el amino cíclico en el Grupo G<sub>3b</sub>, y  
 R<sup>5A</sup>: -H, alquilo C<sub>1-6</sub> o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>.

[9] El compuesto, o una sal del mismo, de [8], donde R<sup>2c</sup> es -NH-R<sup>x</sup>.

20 [10] El compuesto de [1], que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 2-morfolin-4-il-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 2-((4-etoxipiperidin-1-il)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-(((2-metoxietil)(metil)amino)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 25 2-(((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 2-(((2-metoxietil)(metil)amino)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 N-{2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-  
 tiazol-4-carboxamida,  
 4-[[2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il) nicotinamida,  
 30 2-(((2-metoxietil)(metil)amino)-N-[4-metoxi-2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il-  
 carbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 N-(2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]-4-(((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metil)fenil]-2-[[3  
 35 S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 N-{4-[[3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]fenil]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-  
 carboxamida,  
 2-(((3-metoxiazetidín-1-il)-N-{2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-(((3-metoxiazetidín-1-il)-N-[2-[[1(R)-2-metoxi-1-metiletil]carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,  
 40 -tiazol-4-carboxamida,  
 N-{4-(etoximetil)-2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]fenil]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4- carboxamida,  
 N-{2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[[2-(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-  
 tiazol-4-carboxamida, y  
 2-(((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-{2-[[2-(2-metoxietil)carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamid  
 45 a,  
 o una sal del mismo.

[11] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de [1] o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 [12] La composición farmacéutica de [1], que es un agente profiláctico y/o terapéutico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior, y dolor.

[13] La composición farmacéutica de [1], en donde la enfermedad del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, cistitis intersticial o prostatitis crónica.

55 [14] Uso del compuesto o una sal del mismo de [1] para la fabricación de un agente profiláctico y/o terapéutico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior, y dolor.

[15] El uso de [14], en donde la enfermedad del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, cistitis intersticial o prostatitis crónica.

[16] El compuesto o una sal del mismo de [1] para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior, y dolor.

[17] El compuesto o una sal del mismo de [16], en donde la enfermedad del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, cistitis intersticial o prostatitis crónica.

[18] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es 2-morfolin-4-il-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

[19] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es 2-(4-etoxipiperidin-1-il)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

[20] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

[21] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es N-[4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

[22] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-[2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

[23] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-[2-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

[24] El compuesto, o una sal del mismo, de [1], que es N-[4-(etoximetil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.

### **Efecto de la invención**

El compuesto de la presente invención tiene una potente actividad inhibidora del receptor de trkA y una acción excelente para mejorar la afección de frecuencia urinaria, y se espera que tenga efectos en la mejora del dolor, y por tanto, sea útil como agente terapéutico y/o profiláctico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria e incontinencia urinaria asociada con varias enfermedades del tracto urinario inferior incluyendo vejiga hiperactiva, y varias enfermedades del tracto urinario inferior acompañadas de dolor del tracto urinario inferior, tales como cistitis intersticial, prostatitis crónica y similares, así como varias enfermedades acompañadas por dolor.

### **Mejor Modo de Realizar la Invención**

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle. Además, en la presente memoria descriptiva, el "compuesto de azolcarboxamida representado por la fórmula (I), o una sal del mismo" puede denominarse simplemente como "el compuesto (I) de la presente invención", "del compuesto de la fórmula (I)", o similares.

En la presente memoria descriptiva, el término "inferior" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en el presente documento simplemente denominado como C<sub>1-6</sub>), a menos que se mencione específicamente otra cosa.

El "alquilo inferior" es alquilo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente alquilo lineal, tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, y similares, y alquilo ramificado, tal como isopropilo, isobutilo, terc-butilo, neopentilo, y similares. Es más preferido alquilo C<sub>1-4</sub>, y se prefiere particularmente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o terc-butilo. El "alquileo inferior" se refiere preferiblemente a un grupo divalente formado por la retirada de cualesquiera átomos de hidrógeno del alquileo C<sub>1-6</sub>, y preferiblemente alquileo C<sub>1-5</sub>, tal como metileno, etileno, metilmetileno, etilmetileno, metiletileno, trimetileno, tetrametileno, dimetil etileno, pentametileno o 2,2-dimetiltrimetileno.

El "alqueno inferior" se refiere a alqueno C<sub>2-6</sub>, preferiblemente vinilo, alilo o 2-butenilo, y más preferiblemente 2-butenilo.

El "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I.

El "alquilo halógeno-inferior" se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más halógenos, se prefiere alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más F o Cl, y es más preferido fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, difluoroetilo o trifluorometilo.

El "cicloalquilo" es un grupo del anillo de hidrocarburo C<sub>3-10</sub> saturado, que puede tener un puente. Se prefiere cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, y es más preferido ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El cicloalquilo que tiene un puente es preferiblemente un biciclo[2,2,1]heptilo o adamantilo. Además, el "cicloalcano" se refiere a un anillo que constituye el "cicloalquilo", por ejemplo, un anillo ciclohexano que corresponde a ciclohexilo.

El "cicloalqueno" es un grupo del anillo de hidrocarburo  $C_{3-10}$  insaturado, que puede tener un puente. Se prefiere cicloalqueno  $C_{3-8}$ , y es más preferido cicloalqueno o ciclohexeno.

5 El "arilo" es un grupo del anillo de hidrocarburo aromático mono a tricíclico  $C_{6-14}$ , se prefiere un grupo fenilo o naftilo, y es más preferido fenilo. El arilo puede condensarse con un anillo hetero saturado monocíclico o cicloalcano monocíclico. Además, el "areno" se refiere a un anillo que constituye el "arilo", por ejemplo, un anillo de benceno correspondiente a fenilo.

10 El "heteroarilo" es un término genérico que hace referencia a i) un grupo anular aromático monocíclico de 5 a 6 miembros (heteroarilo monocíclico) que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, y ii) heteroarilo bicíclico o tricíclico, formado por condensación entre heteroarilos monocíclicos, entre un anillo de benceno y heteroarilo monocíclico, o entre un anillo hetero saturado como se describe posteriormente y heteroarilo monocíclico. El heteroarilo monocíclico es preferiblemente piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, y más preferiblemente piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, tienilo, triazolilo, oxadiazolilo o tetrazolilo. El heteroarilo bicíclico o tricíclico formado por condensación entre un anillo benceno y heteroarilo monocíclico es preferiblemente benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo o quinoxalinilo, y más preferiblemente indolilo, bencimidazolilo o quinolilo.

Además, los ejemplos específicos del heteroarilo bicíclico o tricíclico formados por condensación entre un anillo hetero saturado y heteroarilo monocíclico incluyen 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-ilo y similares.

25 En el "heteroarilo", el átomo del anillo S puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido, y N puede oxidarse para formar un óxido.

El "heteroareno" se refiere a un anillo que constituye el "heteroarilo", y ejemplos del mismo incluyen un anillo de tiofeno que corresponde a tienilo.

30 El "grupo del anillo hetero saturado" es un grupo del anillo hetero saturado de 3 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos de N, O y/o S, y preferiblemente los siguientes grupos.

(1) los grupos que contienen de 1 a 2 átomos de N, específicamente azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidilo, piperadinilo, azepanilo, diazepanilo, y similares, y más preferiblemente azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperadinilo, azepanilo o diazepanilo;

(2) los grupos que contienen un átomo de N, y un átomo de S y/o un átomo de O, específicamente tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, oxazepanilo, y similares, y más preferiblemente oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o oxazepanilo;

(3) los grupos que contienen de 1 a 2 átomos de S, y específicamente tetrahidrotienilo y similares;

(4) los grupos que contienen un átomo de S y un átomo de O, y específicamente oxatolanilo y similares; y

(5) los grupos que contienen de 1 a 2 átomos de O, específicamente oxetanilo, tetrahidrofurilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo y similares, y más preferiblemente oxetanilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo o 1,4-dioxanilo.

45 El "anillo hetero saturado" se refiere a un anillo que constituye el "grupo del anillo hetero saturado", por ejemplo, un anillo tetrahidrofurano correspondiente a tetrahidrofurilo.

50 En el "anillo hetero saturado", el anillo hetero saturado puede tener un puente, y puede condensarse con areno, heteroareno o cicloalcano. Además, el átomo S en el anillo S puede oxidarse para formar un óxido o dióxido, y N puede oxidarse para formar un óxido.

El grupo del anillo hetero saturado que tiene un puente es específicamente quinuclidinilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, 7-azabicyclo[2,2,1]heptilo, o similares.

55 El grupo del anillo hetero saturado formado por condensación con areno, heteroareno o cicloalcano es específicamente indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrotienopiridilo, tetrahidrotiazolopiridilo, cromanilo, isocromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridilo, o similares, y más preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidropiridofuranilo.

60 El "grupo del anillo hetero saturado que contiene nitrógeno" se refiere, entre el "grupo del anillo hetero saturado", a un grupo del anillo hetero saturado de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de N como en (1) y (2). Es preferiblemente un grupo del anillo hetero saturado que contiene nitrógeno de 4 a 7 miembros, y específicamente azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperadinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, y similares.

65

El "anillo hetero saturado que contiene nitrógeno" se refiere a un anillo que constituye el "grupo del anillo hetero saturado que contiene nitrógeno", por ejemplo, un anillo de pirrolidina que corresponde a pirrolidinilo.

- 5 El anillo hetero saturado que contiene nitrógeno puede tener un puente, y puede formarse por condensación con areno, heteroareno o cicloalcano.

El anillo hetero saturado que contiene nitrógeno formado por condensación de areno, heteroareno o cicloalcano es específicamente indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, decahidroisoquinolilo, tetrahidrotieno[3,2-c]piridilo, tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridilo, y similares.

15 El "amino cíclico" particularmente se refiere a un grupo anular que tiene un brazo de unión en un átomo de N entre el "grupo del anillo hetero saturado que contiene nitrógeno", el heteroarilo que contiene nitrógeno, y un heteroarilo que contiene nitrógeno parcialmente saturado, y específicamente 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperadinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-azepanilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 1-imidazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, 1-dihidropirrolilo, 1-tetrahidropiridilo, 1-azepinilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, y similares. Es preferiblemente un grupo del anillo hetero saturado que contiene nitrógeno que tiene un brazo de unión en el átomo de N, y más preferiblemente 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperadinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-azepanilo o 1,4-diazepan-1-ilo.

20 En el "amino cíclico", el amino cíclico puede tener un puente (el amino cíclico en el que dos sustituyentes en el amino cíclico se combinan para formar -Alk-), puede condensarse con areno, heteroareno, cicloalcano o un anillo hetero saturado, o formarse por el enlace espiro con el cicloalcano o un anillo hetero saturado.

- 25 Los ejemplos específicos del amino cíclico que tienen un puente incluyen 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-ilo, 7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-ilo, y similares.

30 Los ejemplos específicos del amino cíclico formado por condensación con areno, heteroareno, cicloalcano o un anillo hetero saturado incluyen 4-benzoxadinilo, 1-indolinilo, 1-tetrahidroquinolilo, 2-tetrahydroisoquinolilo, 1-tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-5-ilo, tetrahidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-5-ilo; tetrahidropirrolilo[1,2-a]piradin-2-ilo, 1-decahidroquinolilo, 2-decahidroquinolilo, octahidrociclopenta[b][1,4]oxadin-4-ilo, octahidropirrolilo[1,2-a]pirazin-2-ilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazin-2-ilo, y similares.

35 Los ejemplos específicos del amino cíclico formado por el enlace espiro con un cicloalcano o un anillo hetero saturado incluyen 2-azaespiro[4,4]nonan-2-ilo, 2-azaespiro[4,5]decan-2-ilo, 8-azaespiro[4,5]decan-8-ilo, 8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonan-5-ilo, 2-azaespiro[5,5]undecan-2-ilo, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-ilo, 2-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-ilo, 1-oxa-3,8-diazaespiro[4,5]decan-8-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-ilo, 2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-ilo, y similares.

40 La expresión "que puede sustituirse" representa "que está sin sustituir" o "que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes y preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, que son iguales o diferentes entre sí". Además, si tiene una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí, o las sustituciones pueden estar presentes en el mismo átomo.

45 A continuación, se presentan realizaciones preferidas del compuesto (I) de la presente invención.

(1) X es preferiblemente S. En otras realizaciones preferidas, X es O.

(2) R<sup>1</sup> es preferiblemente un grupo representado por la fórmula (II), o la fórmula (III).

50 A este respecto, R<sup>1a</sup> en la fórmula (II) es preferiblemente (a) -Alk-O-alquilo inferior, (b) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquenilo inferior, -Alk-O-alquilo inferior, y -Alk-arilo, o (c) -Alk-(grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo inferior o -OH), más preferiblemente -Alk-O-alquilo inferior, grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo inferior, o un -Alk-grupo del anillo hetero saturado.

El grupo del anillo hetero saturado en el grupo del anillo hetero saturado y el -Alk-grupo del anillo hetero saturado de R<sup>1a</sup> es preferiblemente azetidínilo, pirrolidinilo, piperidilo, oxetanilo, tetrahydrofurilo o tetrahidropiranilo, cada uno de los cuales tiene un brazo de unión en un átomo de carbono del anillo.

60 R<sup>1b</sup> en la fórmula (II) es preferiblemente alquilo inferior, y más preferiblemente metilo.

El grupo Q en el anillo representado por la fórmula (III) es preferiblemente amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1A</sub>, más preferiblemente amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1B</sub>, aún más preferiblemente 1-azetidínilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo

65

o 4-morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1B</sub>, y todavía más preferiblemente aún 1-pirrolidinilo, 1-piperidilo o 4-morfolinilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1B</sub>.

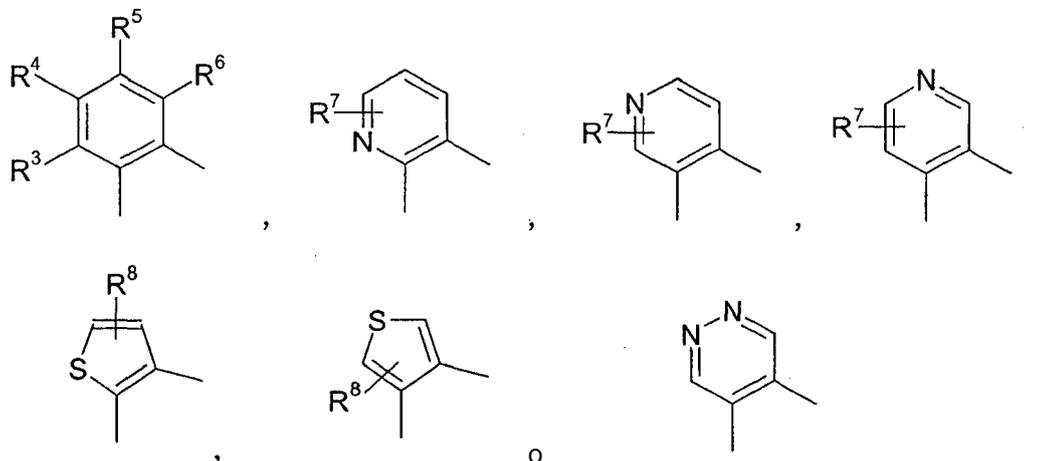
- 5 (3) R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo representado por la fórmula (IV) o la fórmula (V), y más preferiblemente un grupo representado por la fórmula (IV).

A este respecto,

10 el compuesto donde R<sup>2a</sup> en la fórmula (IV) es -O-R<sup>e</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>f</sup> o -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, en la que R<sup>e</sup> es alquilo inferior, R<sup>f</sup> es -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado, R<sup>g</sup> es -H, y R<sup>h</sup> es (1) -H, (2) cicloalquilo, (3) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo inferior, (4) heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo inferior, o  
 15 (5) alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, -OH, cicloalquilo, -O-alquilo inferior, grupo del anillo hetero saturado y el heteroarilo, es preferible, el compuesto donde R<sup>2a</sup> es -O-alquilo inferior, metilo, -CH<sub>2</sub>-heteroarilo, -CH<sub>2</sub>-grupo del anillo hetero saturado, o -NH-R<sup>x</sup>, en la que R<sup>x</sup> es (1) -H, (2) cicloalquilo, (3) grupo del anillo hetero saturado, (4) heteroarilo, o (5) alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, cicloalquilo, -O-alquilo inferior y el grupo del anillo hetero saturado, es más preferible, y el compuesto donde R<sup>2a</sup> es -NH-R<sup>x</sup> es aún más preferible.

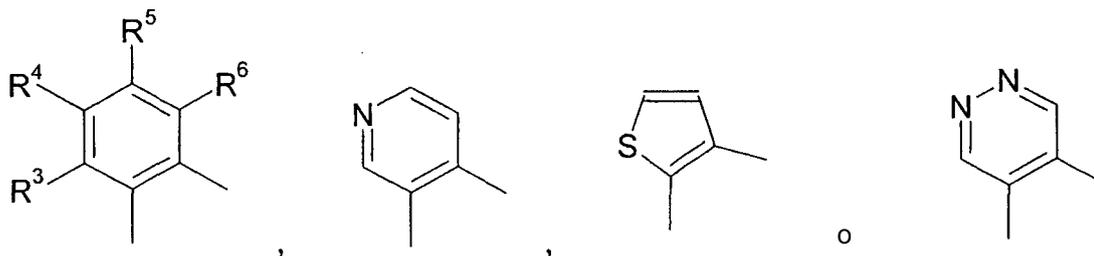
(4) A es preferiblemente

20 [Quím. 10]



y más preferiblemente

25 [Quím. 11]



A este respecto,

30 R<sup>3</sup> es preferiblemente -H, halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior, y más preferiblemente -H.

R<sup>4</sup> es preferiblemente (a) -H, (b) halógeno, (c) -O-alquilo inferior, (d) cicloalquilo que puede estar sustituido con -CN, (e) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior y -Alk-O-alquilo inferior, (f) -O-grupo del anillo hetero saturado, o (g) alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>3A</sub>, más preferiblemente (a) -H, (b) cicloalquilo sustituido con un -CN, (c) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior y -Alk-O-alquilo inferior, (d) -O-alquilo inferior, (e) -O-grupo del anillo hetero saturado, o (f) alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el Grupo G<sub>3B</sub>, y aún más preferiblemente -H, cicloalquilo sustituido con un -CN, -O-alquilo inferior, o alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el Grupo G<sub>3B</sub>.

R<sup>5</sup> es preferiblemente -H, halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior, más preferiblemente -H, alquilo inferior, o -O-alquilo inferior, y aún más preferiblemente -H.

5 R<sup>6</sup> es preferiblemente -H o -O-alquilo inferior, y más preferiblemente -H.

R<sup>7</sup> es preferiblemente -H o alquilo inferior, y más preferiblemente -H.

10 R<sup>8</sup> es preferiblemente -H o alquilo inferior, y más preferiblemente -H.

En realizaciones particularmente preferidas, el compuesto (I) de la presente invención es un compuesto formado por la combinación de grupos preferidos como se ha descrito en (1) a (4) anteriormente, y ejemplos específicos de los mismos incluyen los compuestos que se han descrito en [1] a [11] anteriormente.

15 Otra realización preferida del compuesto (I) de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I-A).

Además, una realización particularmente preferida del compuesto representado por la fórmula (I-A) es el compuesto en el que R<sup>2C</sup> es -NH-R<sup>x</sup>.

20 El compuesto de la fórmula (I) puede tener tautómeros o isómeros geométricos en algunos casos, dependiendo del tipo de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) se describirá en una única forma de isómero, no obstante la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de los tautómeros incluyen tautómeros entre 3-hidroxipiridazina y 2,3-dihidropiridazin-3-ona.

Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener uno o más átomos de carbono asimétricos o asimetría axial en algunos casos y, por consiguiente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye tanto una forma aislada de estos isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I) como una mezcla de los mismos.

30 Además, el compuesto de la fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácidos o una sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes, y estas sales se incluyen en la presente invención siempre que sean sales farmacéuticamente aceptables. Específicamente, los ejemplos de las mismas incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y sales con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditolil tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares, o sales con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos, tales como acetilleucina y similares, sales de amonio, y otras.

Además, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y cualquiera de los polimorfos cristalinos del compuesto de la fórmula (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Procesos de Producción)

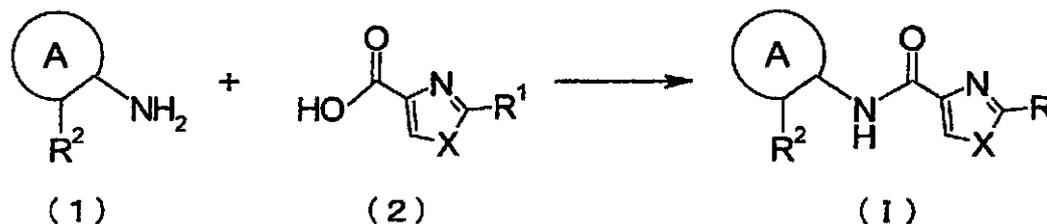
50 El compuesto de la fórmula (I), y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede prepararse aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, usando las características en base a sus estructuras básicas o el tipo de sustituyentes. En este momento, dependiendo del tipo de los grupos funcionales, es en algunos casos eficaz, desde el punto de vista de las técnicas de preparación, para sustituir el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que es capaz de convertirse fácilmente en el grupo funcional), durante la fase de material de partida o intermedio. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999)", escrito por Greene y Wuts, y similares, que pueden seleccionarse de forma apropiada y usarse dependiendo de las condiciones de reacción. En estos métodos, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para realizar la reacción y, después, si se desea, eliminar el grupo protector.

60 A continuación en el presente documento, se describirán los procesos de producción representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también puede realizarse con referencia a las Referencias adjuntas en la explicación. Además, los procesos de producción de la presente solicitud no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

(Primer Proceso de Producción)

65

[Quím. 12]



5 Esta etapa es una etapa para preparar el compuesto (1) de la presente invención sometiendo un compuesto (2), o un derivado reactivo del mismo, y un compuesto (1), o una sal del mismo, a amidación mediante un método convencional, y después, si se desea, eliminar el grupo protector.

10 Los ejemplos del derivado reactivo del compuesto (2) incluyen un éster común, tal como éster metílico, éster etílico, éster terc-butílico, y similares; un haluro de ácido, tal como cloruro de ácido, bromuro de ácido, y similares; una azida de ácido; un éster activo con 1-hidroxibenzotriazol, p-nitrofenol, N-hidroxisuccinimida, o similares; un anhídrido de ácido simétrico; un anhídrido de ácido mixto con un éster alquílico del ácido halocarboxílico, tal como un halocarbonato de alquilo, un haluro de pivaloilo, un cloruro del ácido p-toluenosulfónico, y similares; un anhídrido de ácido mixto, tal como un anhídrido de ácido fosfórico mixto obtenido mediante la reacción de cloruro de difenilfosforilo, N-metilmorfolina, y similares; etc.

15 Si el compuesto (2) se hace reaccionar como un ácido libre, o se hace reaccionar sin aislamiento de un éster activo, o similares, puede usarse la amidación usada normalmente por un experto en la técnica, pero se usa preferiblemente un método en el que un agente de condensación, tal como clorhidrato de 1-metil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC-HCl), o dicitohexilcarbodiimida (DCC), carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforil azida (DPPA), cianuro de dietilfosforilo (DEPC), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilfluoroformamidinio (TFFH), y similares se deja reaccionar en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), un método en el que oxiclorigo de fósforo se deja reaccionar en un disolvente de piridina, o una resina de poliestireno soportada por un agente de condensación, por ejemplo, PS-carbodiimida (Argonaut Technologies, Inc., Estados Unidos) o una resina PL-DCC (Polymer Laboratories, Reino Unido).

20 Además, en algunos casos, es preferible usar una resina de poliestireno soportada por isocianato, por ejemplo, PS-Isocianato (Argonaut Technologies, Inc., Estados Unidos) y similares con el fin de eliminar una cantidad en exceso de amina después de la finalización de la reacción. Además, es preferible en algunos casos usar una resina de poliestireno soportada por sal de amonio cuaternario, tal como MP-Carbonato (Argonaut Technologies, Inc., Estados Unidos), y similares, con el fin de eliminar una cantidad en exceso de ácido carboxílico, y el aditivo que se ha mencionado anteriormente, tal como HOBt y similares después de la finalización de la reacción. Además, es preferible en algunos casos usar una resina de poliestireno soportada por una amina primaria, tal como PS-Trisamina (Argonaut Technologies, Inc., Estados Unidos) y similares para eliminar una cantidad en exceso de reactivos electrófilos (cloruros de ácido y similares) después de la finalización de la reacción.

25 Particularmente, en la presente solicitud, son convenientes un método de cloruro de ácido, y un método para realizar una reacción en la coexistencia de un agente de esterificación activo y un agente de condensación.

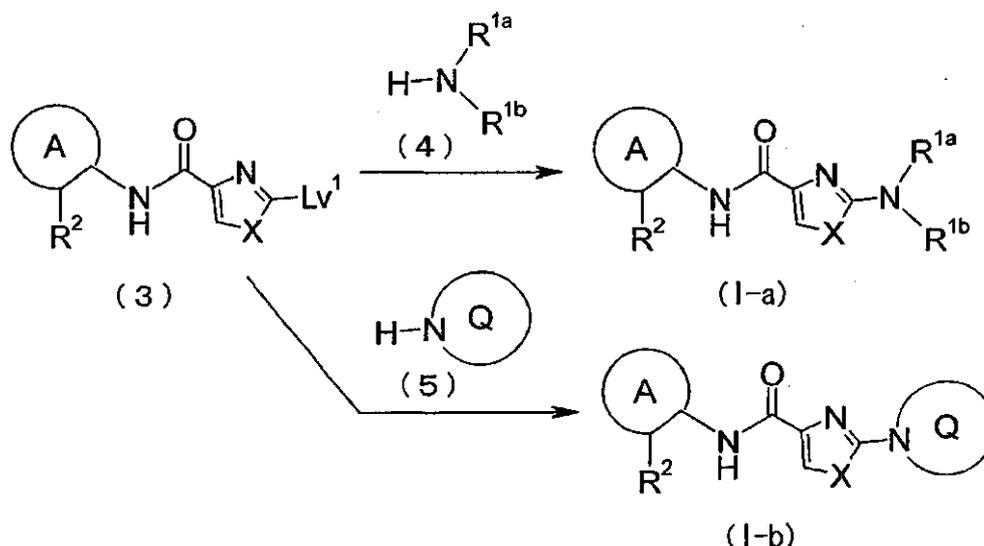
30 La reacción varía de acuerdo con los derivados reactivos, los agentes de condensación, o similares, usados, pero normalmente se realiza en refrigeración, desde refrigeración hasta una temperatura ambiente, o desde una temperatura ambiente a calentamiento, en un disolvente orgánico inerte a la reacción, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, y similares; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, y similares; éteres, tales como éter, tetrahidrofurano (THF), y similares; ésteres, tales como acetato de etilo (EtOAc) y similares; acetronitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), y similares.

35 Además, en la reacción, es en algunos casos ventajoso hacer avanzar la reacción de forma uniforme para realizar la reacción con una cantidad en exceso del compuesto (1) o en presencia de una base tal como N-metilmorfolina, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, picolina, lutidina, y similares. Además, puede usarse una sal formada a partir de una base débil y un ácido fuerte, tal como clorhidrato de piridina, p-toluenosulfonato de piridina, clorhidrato de N,N-dimetilanilina, y similares. Puede usarse piridina como disolvente.

40 Particularmente, es preferible realizar la reacción en presencia de una base, tal como trietilamina y similares, en un disolvente, tal como THF, DMF, y similares.

(Segundo Proceso de Producción)

[Quím. 13]



5 (donde  $Lv^1$  representa un grupo saliente, y preferiblemente halógeno, -SMe, -SOMe, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>3</sub>H o -O-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. Lo mismo se aplica en lo sucesivo en el presente documento).

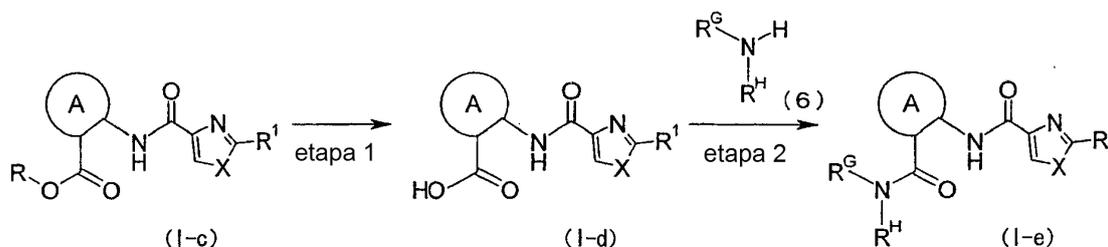
Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (I-a), en el que  $R^1$  es un grupo representado por la fórmula (II), o un compuesto (I-b), en el que  $R^1$  es un grupo representado por la fórmula (III) en el compuesto (I) de la presente invención, haciendo reaccionar un compuesto (3) que tiene un grupo saliente en la posición 2 en el azol y un compuesto (4) o (5). Además, el compuesto (3) puede prepararse de acuerdo con el primer proceso de producción, y en el caso de que  $Lv^1$  sea halógeno, éste se incluye en el compuesto (I) de la presente invención.

La reacción de sustitución nucleófila de esta etapa puede realizarse en un disolvente orgánico inerte a la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, y similares, acetonitrilo, DMF, DMA, DMSO, y otros en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropilamina, y similares, y/o una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, y similares. Además, con el fin de acelerar la reacción, puede añadirse un catalizador tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina y similares. Además, en lugar de la base orgánica y/o la base inorgánica, el compuesto (4) o (5) puede usarse en una cantidad en exceso. La reacción se realiza de forma variable de acuerdo con la base que se va a usar, pero puede realizarse desde refrigeración a una temperatura ambiente, desde una temperatura ambiente hasta calentamiento, o desde una temperatura ambiente a reflujo.

Además, dependiendo del caso, es preferible en algunos casos usar una resina de poliestireno soportada por isocianato, por ejemplo, PS-Isocianato (Argonaut Technologies, Inc., Estados Unidos), o similar, para eliminar una cantidad en exceso de amina después de la finalización de la reacción.

(Tercer Proceso de Producción)

30 [Quím. 14]



(donde R representa alquilo inferior. Lo mismo se aplica en lo sucesivo en el presente documento).

35 Etapa 1

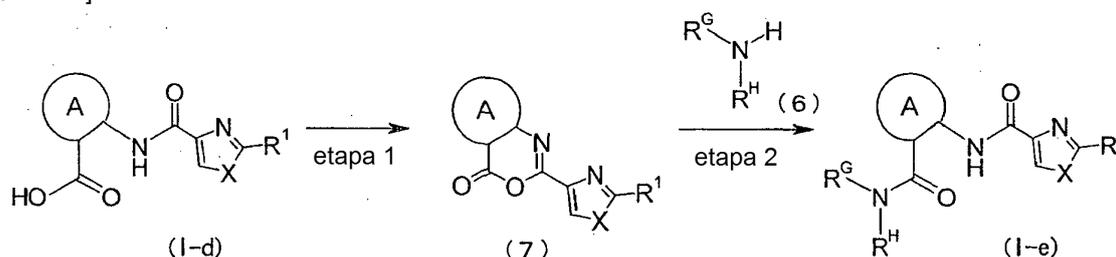
Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (I-d), en el que  $R^2$  es un grupo carboxílico, hidrolizando un compuesto (I-c) en el que  $R^2$  es un éster con respecto al compuesto (I) de la presente invención. La reacción de hidrólisis de esta etapa puede realizarse de acuerdo con, por ejemplo, la reacción de desprotección que se ha descrito anteriormente en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición)". Además, el compuesto (I-c) puede prepararse de acuerdo con el primer proceso de producción.

## Etapa 2

Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (I-e) sometiendo un compuesto (I-d) y un compuesto (6) a una reacción de amidación. La reacción de amidación de esta etapa puede realizarse de acuerdo con el primer proceso de producción.

(Cuarto Proceso de Producción)

[Quím. 15]



## Etapa 1

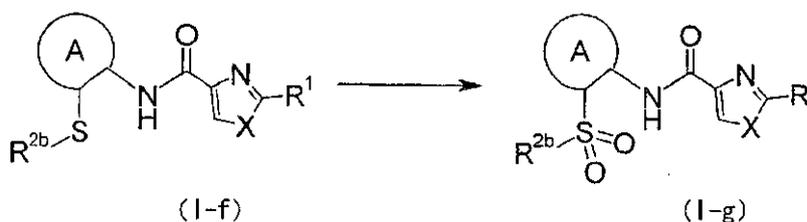
Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (7) sometiendo el compuesto (I-d) sintetizado de acuerdo con el tercer proceso de producción o un derivado reactivo del mismo, a una reacción de ciclación intramolecular. La reacción de ciclación de esta etapa puede realizarse sometiendo un agente de condensación a reacción con un ácido carboxílico, o usando el derivado reactivo de ácido carboxílico de acuerdo con el primer proceso de producción. Para acelerar la reacción, puede añadirse un catalizador, tal como 4-(N,N-dimetilamino)piridina y similares. La reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte a la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, DMF, DMA, DMSO, y similares, desde refrigeración a temperatura ambiente, desde una temperatura ambiente a calentamiento, o desde una temperatura ambiente a reflujo.

## Etapa 2

Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (I-e) permitiendo que un compuesto (7) experimente una reacción con un compuesto (6). La reacción de apertura de anillo puede realizarse en un disolvente orgánico inerte a la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, alcoholes, acetonitrilo, ácido acético, DMF, DMA, DMSO, y similares. Además, con el fin de acelerar la reacción, puede añadirse un catalizador tal como ácido p-toluenosulfónico y similares. La reacción puede realizarse desde refrigeración a temperatura ambiente, desde una temperatura ambiente a calentamiento, o desde una temperatura ambiente a reflujo.

(Quinto Proceso de Producción)

[Quím. 16]



Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (I-g) oxidando un compuesto (I-f). La reacción de oxidación de esta etapa puede emplear una reacción de oxidación de sulfuro, que normalmente se emplea por un experto en la técnica. Por ejemplo, puede mencionarse una reacción de oxidación que usa perácidos, tal como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, y similares. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método como se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 23 (1992) (Maruzen).

(Sexto Proceso de Producción)

Además, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) que tienen diversos grupos funcionales, pueden prepararse a partir del compuesto de la presente invención obtenido mediante el primer proceso de producción, el segundo proceso de producción, el tercer proceso de producción, el cuarto proceso de producción o el quinto proceso de producción, mediante cualquier combinación de las etapas que normalmente pueden emplearse por un experto en la técnica, tales como alquilación, acilación, una reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis, y similares. Esta etapa no se limita a una reacción de una única etapa, pero puede consistir en una reacción multi-etapa. Además, los procesos que pueden emplearse normalmente por un experto en la técnica no se limitan en la solicitud al compuesto de la presente invención, sino que pueden usarse en la solicitud para la preparación de intermedios sintéticos.

Se ilustran reacciones representativas como se indica a continuación.

#### 15 (1) Amidación

Un compuesto que tiene un grupo amida entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo amino como material de partida con ácido carboxílico y un derivado reactivo del mismo, o haciendo reaccionar un compuesto que tiene ácido carboxílico como material de partida con una amina. La reacción puede realizarse de acuerdo con la Etapa 1 del Primer Proceso de Producción, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", vol. 22 (1992) (Maruzen), o "Compendium of Organic Synthetic Methods", vols. 1 a 3, o similares.

#### 25 (2) Sulfonilación

Un compuesto que tiene un grupo sulfonamida, éster sulfónico entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente que tiene un grupo amino, grupo hidroxilo como material de partida con ácido sulfónico y un derivado reactivo del mismo. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 24 (1992) (Maruzen).

#### 30 (3) Carbamación

Un compuesto que tiene un grupo carbamato entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo amino como material de partida con un derivado de carbonato. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

#### 40 (4) O-Acilación

Un compuesto que tiene un grupo éster entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo hidroxilo como material de partida con un derivado carboxílico. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 22 (1992) (Maruzen).

#### 50 (5) O-Alquilación

Un compuesto que tiene una estructura de éter entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo hidroxilo como material de partida con otro agente de alquilación. Como los agentes de alquilación, se prefieren un haluro de alquilo, un éster sulfónico orgánico de un alcohol, y similares. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

#### 55 (6) Aminación

Un compuesto que tiene una amina secundaria o una amina terciaria entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene un haluro de alquilo, un éster sulfónico orgánico de un alcohol, y similares como material de partida con otro compuesto que tiene una amina primaria o una amina secundaria. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

#### 65 (7) N-alquilación

Un compuesto que tiene una amina secundaria o una amina terciaria entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo amino primario o un grupo amino secundario como material de partida con otro agente de alquilación. Como el agente de alquilación, se prefieren haluro de alquilo, un éster sulfónico orgánico de alcohol, y similares. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

#### (8) Alquilación reductora

Un compuesto que tiene una amina secundaria o una amina terciaria entre los compuestos (I) de la presente invención puede tener un grupo alquilo introducido en el mismo haciendo reaccionar un compuesto que tiene una amina primaria o una amina secundaria como material de partida con un aldehído y una cetona para realizar la alquilación reductora, en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, y similares, o en una condición de reducción catalítica mediante paladio-carbono, en una atmósfera de hidrógeno. Por ejemplo, puede ilustrarse un método como se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen), o similares.

#### (9) Oxidación

Un compuesto que tiene un grupo sulfonilo entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto que tiene un grupo sulfuro a una reacción de oxidación. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 23 (1992) (Maruzen).

#### (10) Reducción

Un compuesto que tiene un alcohol primario entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto correspondiente que tiene un grupo carboxilo o un grupo éster a una reacción de reducción. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 26 (1992) (Maruzen).

#### (11) Sustitución ipso

Un compuesto que tiene una estructura de alcoxipiridina o alcoxipirimidina entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto correspondiente que tiene un alcohol como material de partida a una sustitución ipso por cloropiridina, cloropirimidina, o similares. Esta reacción puede realizarse en un disolvente orgánico inerte a la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres, ésteres, acetonitrilo, DMF, DMA, DMSO, y similares, en presencia de una base inorgánica, tales como carbonato de cesio, hidruro sódico, y similares, desde refrigeración a temperatura ambiente, desde una temperatura ambiente a calentamiento, o desde una temperatura ambiente a reflujo.

#### (12) Hidrólisis

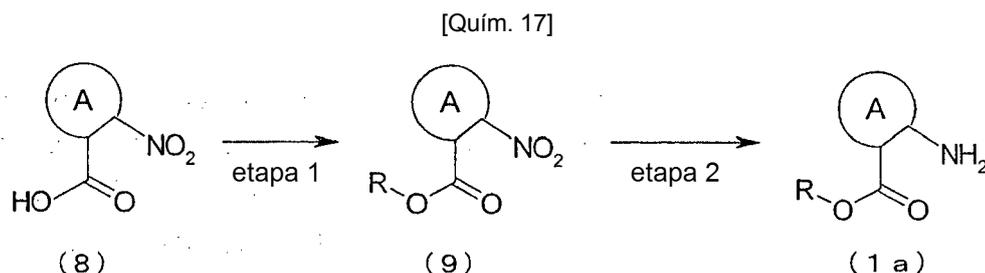
Un compuesto que tiene un grupo carboxílico o un grupo amida entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse hidrolizando un compuesto correspondiente que tiene un grupo éster, un grupo amida o un grupo ciano. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición)" o "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 22 (1992) (Maruzen).

#### (13) Deshidratación

Un compuesto que tiene un grupo ciano entre los compuestos (I) de la presente invención puede prepararse sometiendo un compuesto correspondiente que tiene un grupo carboxamida a una reacción de deshidratación. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

Los compuestos de partida usados en la preparación de los compuestos (I) de la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, usando los siguientes métodos, los métodos descritos en los Ejemplos Preparativos que se describen a continuación, métodos ya conocidos o métodos evidentes para un experto en la técnica, o variaciones de los mismos.

#### (Síntesis de Material de Partida 1)



## Etapa 1

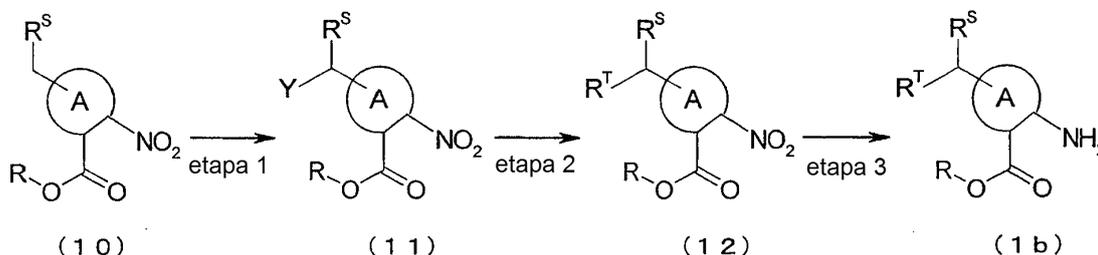
5 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (9) mediante la esterificación de un grupo de ácido carboxílico de un compuesto (8). La reacción puede usar una condición de esterificación convencional, y puede usar un método descrito, por ejemplo, en la reacción de protección de un grupo carboxílico en el "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición)" anterior, o similar.

## Etapa 2

10 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (1a) sometiendo el compuesto nitro (9) a reducción. La reacción de reducción de un grupo nitro de esta etapa puede realizarse usando una reacción de reducción de un grupo nitro, que puede emplearse normalmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, puede ilustrarse por una reacción de reducción usando un agente reductor, tal como hierro reducido, cloruro de estaño, y similares, y una reacción de hidrogenación usando paladio-carbono, rodio-carbono, o similares como un catalizador. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 26 (1992) (Maruzen).

## (Síntesis de Material de Partida 2)

[Quím. 18]



25 (donde  $R^s$  representa -H o alquilo inferior, e Y representa halógeno. Además,  $R^T$  representa  $-NR^{4b}R^{4c}$  o el amino cíclico anterior).

## Etapa 1

30 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (11) mediante halogenación de un compuesto (10). La reacción de halogenación de esta etapa puede realizarse usando una reacción que puede emplearse normalmente por un experto en la técnica, por ejemplo, una reacción de halogenación usando N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, o similares. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (1992) (Maruzen).

## Etapa 2

40 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (12) permitiendo que un compuesto (11) experimente una reacción con una amina. La reacción de aminación de esta etapa puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

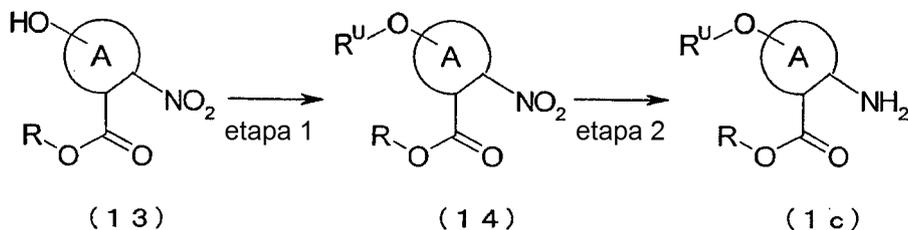
## Etapa 3

45 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (1b) reduciendo un compuesto nitro (12). La reacción de reducción de un grupo nitro de esta etapa puede realizarse mediante el mismo método que en la etapa 2 en la síntesis

del material de partida 1.

(Síntesis de Material de Partida 3)

5 [Quím. 19]



(donde R<sup>u</sup> representa -Alk-R<sup>4a</sup> o un grupo del anillo hetero saturado anterior)

10 Etapa 1

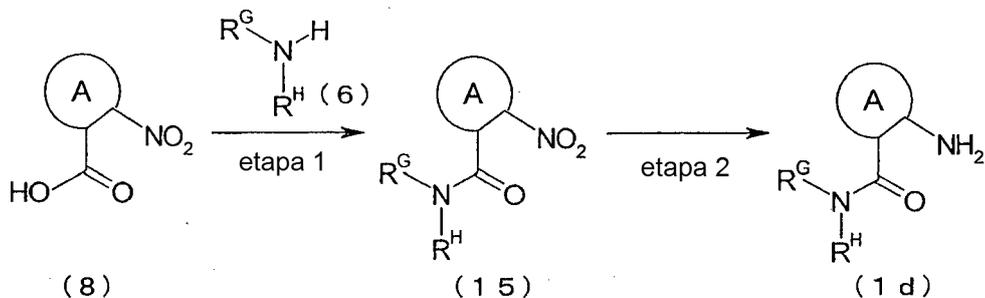
Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (14) alquilando un compuesto (13). La reacción de alquilación de esta etapa puede usar una reacción que puede emplearse normalmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, se ilustra una reacción de alquilación usando un haluro de alquilo en condiciones básicas y una reacción de Mitsunobu. La reacción puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 20 (1992) (Maruzen).

Etapa 2

20 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (1c) reduciendo un compuesto nitro (14). La reacción de reducción de un grupo nitro de esta etapa puede realizarse mediante el mismo método que en la etapa 2 en la síntesis del material de partida 1.

(Síntesis de Material de Partida 4)

25 [Quím. 20]



30 Etapa 1

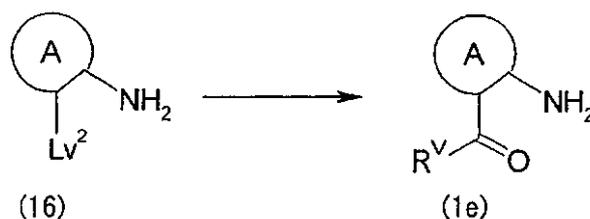
Esta etapa es una etapa para realizar una reacción de amidación del compuesto (8) y el compuesto (6). La reacción puede realizarse de acuerdo con la etapa 1 en el primer proceso de producción.

35 Etapa 2

Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (1d) reduciendo un compuesto nitro (15). La reacción de reducción de un grupo nitro de esta etapa puede realizarse mediante el mismo método que en la etapa 2 en la síntesis del material de partida 1.

40 (Síntesis de Material de Partida 5)

[Quím. 21]

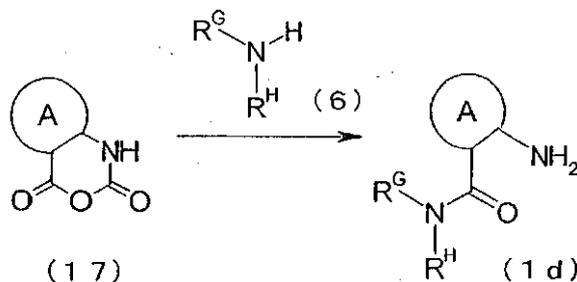


(donde  $Lv^2$  representa un grupo saliente, y preferiblemente halógeno o  $-O-SO_2CF_3$ ,  $R^v$  representa  $-O-R^e$  o  $-CH_2-R^f$  anteriores).

5 Este método de síntesis es una reacción en la que se realiza una reacción de monóxido de carbono o una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio y similares y aditivos adecuados, y se introduce un éster o una cetona, para el compuesto (16). Los ejemplos de los métodos representativos incluyen un método que se describe en "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (4ª edición)", editado por The Chemical Society of Japan, vol. 25 (1992) (Maruzen).

(Síntesis de Material de Partida 6)

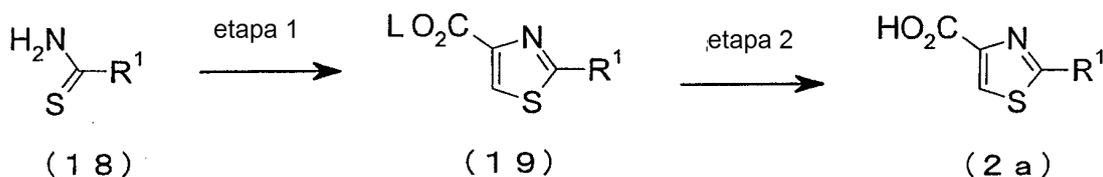
[Quím. 22]



15 Este método de síntesis es una reacción para preparar un compuesto (1d) permitiendo que un compuesto (17) experimente una reacción con el compuesto (6). Esta reacción de apertura de anillo puede realizarse de acuerdo con la etapa 2 del cuarto proceso de producción.

(Síntesis de Material de Partida 7)

[Quím. 23]



25 (donde L representa un grupo protector para un ácido carboxílico. Lo mismo se aplica en lo sucesivo en el presente documento).

Etapa 1

30 Esta etapa es un método para construir un anillo de tiazol permitiendo que una tioamida o una tiourea (18) experimenten la reacción con una  $\alpha$ -haloacetona, de forma representativa, tal como éster bromopirúvico y similares. Puede emplearse un método descrito en "Comprehensive Organic Chemistry", vol. 4, o un método equivalente del mismo. Además, es preferible en algunos casos añadir un ácido, tal como ácido trifluoroacético anhidro y similares con el fin de promover una reacción de ciclación.

Etapa 2

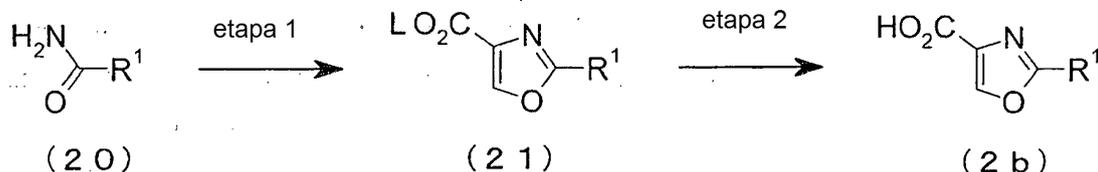
40 Esta etapa es una etapa para preparar ácido carboxílico (2a) hidrolizando éster carboxílico (19). Para la reacción, puede usarse una condición de hidrólisis de un método convencional y, por ejemplo, puede aplicarse un método como

se describe en la reacción de desprotección de un grupo carboxilo en "Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición)" como se ha descrito anteriormente, o similar.

(Síntesis de Material de Partida 8)

5

[Quím. 24]



Etapa 1

10

Esta etapa es un método para construir un anillo de oxazol permitiendo que una amida o urea (20) experimenten la reacción con una  $\alpha$ -haloacetona, de forma representativa tal como éster bromopirúvico y similares. Puede emplearse un método como se describe en "Heterocyclic Compounds" editado por Turchi, vol. 45, o "Heterocyclic Compounds" editado por Palmer, vol. 60, Parte A, o un método equivalente del mismo.

15

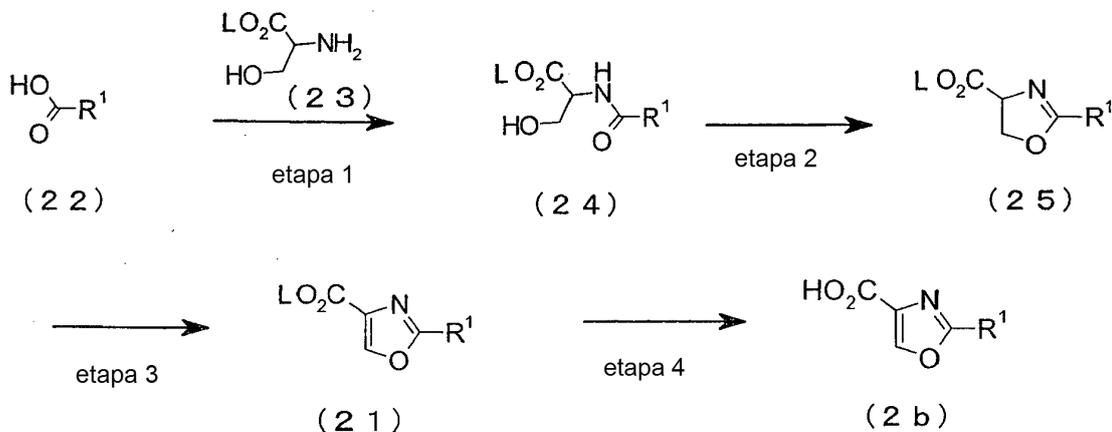
Etapa 2

Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (2b) hidrolizando un éster carboxílico (21). La reacción de hidrólisis de esta reacción puede realizarse mediante el mismo método que en la etapa 2 en la síntesis del material de partida 7.

20

(Síntesis de Material de Partida 9)

[Quím. 25]



25

Etapa 1

Esta etapa es una etapa para realizar una reacción de amidación de un compuesto (22) y un compuesto (23). La reacción puede realizarse de acuerdo con la etapa 1 en el primer proceso de producción.

30

Etapa 2

Esta etapa es un método para construir un anillo de oxazolona realizando una reacción de deshidratación-ciclación de un compuesto (24). La reacción de ciclación de esta etapa puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en Phillips, A. J.; Wipf, P.; Williams, D. R.; y col., Org Lett, 2000, 2(8), 1165-1168, o "Heterocyclic Compounds" como se ha descrito anteriormente, vol. 60, Parte A, Parte B, o similares.

35

Etapa 3

Esta etapa es un método para construir un anillo de oxazol realizando una reacción de oxidación a partir de un compuesto (25). La reacción de oxidación de esta etapa puede realizarse, por ejemplo, con referencia a un método que se describe en Phillips, A. J.; Wipf, P.; Williams, D. R.; y col., Org Lett, 2000, 2(8), 1165-1168, o "Heterocyclic

40

Compounds", vol. 60, Parte A, etc. como se ha descrito anteriormente, o similares.

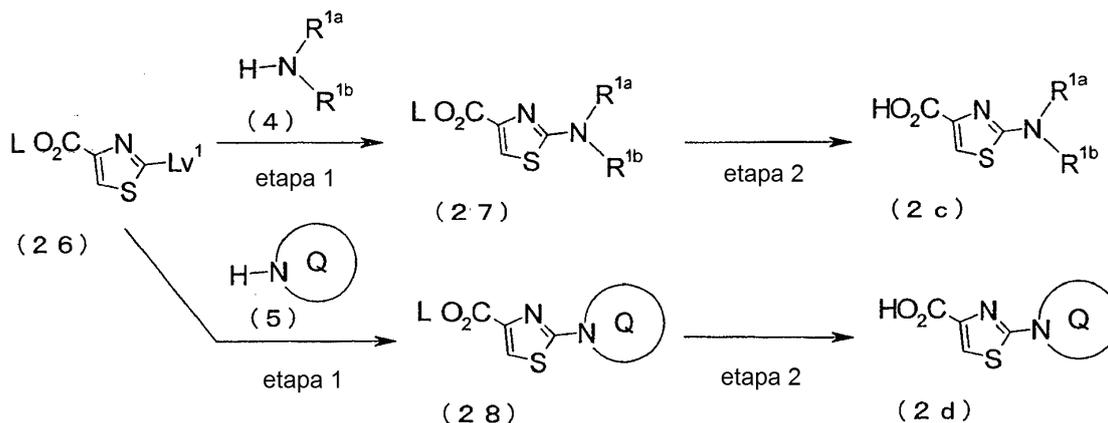
Etapa 4

5 Esta etapa es una etapa para preparar un compuesto (2b) hidrolizando el carboxílico éster (21). La reacción de hidrólisis de esta etapa puede realizarse mediante el mismo método que en la etapa 2 en la síntesis del material de partida 7.

(Síntesis de Material de Partida 10)

10

[Quím. 26]



Etapa 1

15

Esta etapa es una etapa para preparar los compuestos (27) y (28) realizando una reacción de sustitución en la posición 2 en el anillo de tiazol de un compuesto (26). La reacción de sustitución de esta etapa puede realizarse mediante el mismo método que el segundo proceso de producción.

Etapa 2

20 Esta etapa es una etapa para preparar los compuestos (2c) y (2d) hidrolizando los ésteres carboxílicos (27) y (28). La reacción de hidrólisis de esta etapa puede realizarse mediante el mismo método que en la etapa 2 en la síntesis del material de partida 7.

25

Además, en las Síntesis de Material de Partida 1 a 10, los sustituyentes que se unen al compuesto (I) de la presente invención pueden convertirse en un periodo de tiempo adecuado en las etapas que se han descrito anteriormente para avanzar a la siguiente etapa. Los ejemplos del método para la conversión incluyen un método en el que en la Síntesis de Material de Partida 2, un grupo éster se hidroliza en un periodo de tiempo adecuado, antes de la Etapa 1, antes de la Etapa 2, o antes de la Etapa 3, y después se realiza una reacción de amidación, para la conversión en una estructura parcial R<sup>2</sup> del compuesto de acuerdo con la presente invención, y similares.

30

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse como sus compuestos libres, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, o sustancias polimorfas cristalinas de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse sometiendo el compuesto a una reacción de formación de sales convencional.

35

El aislamiento y la purificación pueden realizarse empleando operaciones químicas generales, tales como extracción, cristalización fraccional, diversos tipos de cromatografía fraccional, y similares.

40

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado o separarse aprovechando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de métodos de resolución óptica generales de productos racémicos (por ejemplo, mediante cristalización fraccional convirtiendo el compuesto en sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, por cromatografía usando una columna quiral o similar, y otros), o también puede prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

45

La actividad farmacológica del compuesto (I) de la presente invención se confirmó mediante los siguientes ensayos.

Ensayo de Ejemplo 1. Experimento para medir la actividad inhibitora del receptor de trkA usando una célula que expresa un receptor de factor de crecimiento nervioso (receptor trkA)

La actividad inhibitora del receptor de trkA se midió usando el aumento en la concentración de calcio dependiente de ligando en células como índice. Se dispensaron células HEK293 (American Type Culture Collection) que expresaban de manera estable un receptor de trkA humano en una placa de 96 pocillos recubierta de poli-D-lisina (Nombre del producto: Biocoat, PDL96W negro/transparente, de Nippon Becton Dickinson) a  $2 \times 10^4$  células/pocillo el día antes del experimento, y se incubaron durante la noche a 37°C bajo un 5% de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) en un medio de cultivo que contiene suero fetal bovino (FBS) al 10% (Nombre del producto: DMEM, Invitrogen Corporation). El medio de cultivo se reemplazó por un tampón de carga (una solución de lavado que contiene 1,5 mM de un indicador marcado por fluorescencia (Nombre del producto: Fluo4-AM, Tong Ren Tang Technologies Co. Ltd.): una solución salina balanceada de Hank (HBSS), 20 mM de ácido 2-[4-(2-hidroxi)etil]-1-piperazinil]etanosulfónico (HEPES)-hidróxido de sodio (NaOH), 2,5 mM de Probenecid, y 0,1% de seroalbúmina bovina (BSA)), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 horas, y las células se lavaron usando un lavador de placas (Nombre del Producto: ELx405, BIO-TEK instrument Corporation) en el que se había puesto una solución de lavado. El compuesto que se había disuelto preliminarmente en una solución de lavado se añadió a esta, y se puso en un sistema para medir una concentración de calcio (Ca) en una célula (Nombre del producto: FLIPR, Molecular Devices Corporation). Después de 5 minutos, se añadió un factor de crecimiento nervioso (NGF, derivado de ratón 2.5S, Alomone) correspondiente al 80 % de estimulación de una respuesta máxima (a una concentración final de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 ng/ml) para medir el cambio en las concentraciones de Ca en las células. La diferencia entre un valor máximo y un valor mínimo en el cambio de las concentraciones de calcio en las células se determinó y se almacenó como datos medidos. Con una respuesta tras la adición de NGF ajustada al 0 %, y una respuesta tras la adición de un tampón ajustada al 100 %, la concentración que causa una inhibición del 50 % se determinó como el valor CI<sub>50</sub>. Los resultados de varios compuestos de Ejemplo se muestran en la Tabla 1 a continuación. En la tabla, Ej. representa Compuesto de Ejemplo N°. como a continuación (lo mismo se aplica en lo sucesivo) A partir de los resultados de este ensayo, se confirmó que los compuestos representativos de la presente invención a continuación tienen acción inhibitora del receptor de trkA.

[Tabla 1]

Ej.	CI <sub>50</sub> (nM)	Ej.	CI <sub>50</sub> Q (nM)
3 *	5,4	628	1,7
11	6,9	842	3,1
28	27	853	4,9
30	0,57	930	6,8
103	2,9	1181	12
206	6,8	1343	9,9
220	4,2	1435	36
361	35	1439	25
564	3,1	1449	8,8
602	1,1	1469	9,8
611	2,1	1470	18

\*: Ejemplo de referencia

Ensayo de Ejemplo 2. Evaluación de la actividad inhibitora del compuesto sobre la permeabilidad vascular potenciada por NGF de rata.

Se examinó la actividad inhibitora de NGF del compuesto *in vivo*. A una rata Wistar hembra (Japón, SLC) se le administró por vía oral forzada 10 mg/3 ml/kg del compuesto (solución en metilcelulosa al 0,5 %) o 3 ml/kg de solvente (solución de metilcelulosa al 0,5 %). Bajo anestesia con éter efectuada 60 minutos después de la administración, se administró por vía intracutánea suero salino fisiológico o 1 µg/ml de NGF (NGF, derivado de ratón 2.5 S, Alomone) en el lomo a 50 ml/zona, e inmediatamente a continuación se administró solución de azul de Evans al 1 % (disuelta en suero salino fisiológico) a través de la vena caudal a 3 ml/kg. A los 10 minutos después de la administración, se retiró la piel del lomo, y se agitó en formamida durante 16 horas. Después de la agitación, se midió la absorbancia de azul de Evans extraído en formamida mediante un medidor de absorbancia (longitud de onda: 620 nm), y se determinó la concentración mediante un método de curva de calibración. Se determinó un valor obtenido restando la concentración de azul de Evans administrado en un sitio con suero salino fisiológico de la concentración de azul de Evans administrado en un sitio con NGF como una acción dependiente de NGF, y se determinó una tasa inhibitora del grupo de compuesto con un grupo al que se le administra solvente, ajustándola al 100 %. Los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación. En este ensayo, se confirmó que los compuestos representativos a continuación de la presente invención tienen una excelente acción inhibitora sobre la permeabilidad vascular potenciada por NGF de rata.

[Tabla 2]

Ej.	Tasa inhibitora (%)	Ej.	Tasa inhibitora (%)
11	69	1181	81

28	92	1343	87
30	90	1435	71
103	98	1439	76
361	78	1449	76
564	90	1469	90
930	86	1470	76

Ensayo de Ejemplo 3. Acción del compuesto en una rata que tiene frecuencia urinaria causada por ciclofosfamida (CPA)

- 5 Se administró por vía intraperitoneal CPA (150 mg/5 ml/kg) a una rata Wistar hembra (Charles River Laboratories), y después de 2 días, se llevó a cabo el experimento. Se administró por vía oral forzada agua destilada (30 ml/kg), y a continuación se confinó en una jaula metabólica, y se midieron de manera continua el peso de orina y la frecuencia de orinado durante 1 hora. Se administraron por vía oral 2 o 10 mg/5 ml/kg del compuesto (solución de metilcelulosa al 0,5 %), o 5 ml/kg de un solvente (solución de metilcelulosa al 0,5 %), y después de entre 5 a 30 minutos, se midieron las funciones de orinado después de cargar de agua del mismo modo descrito anteriormente. Se dividió el peso total de la orina entre la frecuencia total de orinado para determinar una capacidad de vejiga efectiva. Con el valor antes de la administración del compuesto ajustado al 100 %, se determinó una tasa de cambio en la capacidad efectiva de la vejiga causada por la administración del compuesto. Los resultados se muestran en la Tabla 3 a continuación.
- 10
- 15 En este ensayo, a los 2 días después del tratamiento con CPA, la capacidad efectiva de la vejiga había disminuido (aproximadamente 0,5 ml), lo que indica frecuencia urinaria. Por otra parte, los compuestos representativos a continuación de la presente invención mejoraron la afección de frecuencia urinaria.

[Tabla 3]

Ej.	Dosis (mg/kg)	Periodo de evaluación después de la administración (minutos)	Tasa de cambio de la capacidad efectiva de la vejiga (%)
11	3	5-65,	136
28	10	5-65,	152
103	3	5-65,	145
206	10	5-65,	159
361	10	5-65,	144
564	10	15-75,	146
602	10	15-75,	152
842	3	5-65,	149
930	10	15-75,	170

- 20 Ensayo de Ejemplo 4. Acción del compuesto en un modelo que tiene dolor causado por ácido acético en una rata.

Se administra por vía intraperitoneal ácido acético al 1 % (99 % de agua destilada) a una rata Wistar macho (Charles River Laboratories), y se midió la frecuencia del comportamiento de dolor (retorcimientos) entre los 10 minutos y 20 minutos tras la administración. Se administra por vía oral el compuesto (10 mg/5 ml/kg) o un solvente (solución de metilcelulosa al 0,5 %) 5 minutos antes de la administración de ácido acético al 1 %. Con la frecuencia de retorcimientos del grupo al que se le administra solvente ajustada al 100 %, se determina la tasa de inhibición de la frecuencia de retorcimiento mediante la administración del compuesto. En este ensayo puede confirmarse la acción mejoradora del dolor del compuesto de la presente invención.

30 A partir de los resultados de los ensayos anteriormente descritos, el compuesto de fórmula (I) tienen una potente actividad inhibidora *in vitro* del receptor de trkA y una potente actividad inhibidora de NGF *in vivo*, y por lo tanto se espera que el compuesto de fórmula (I) tenga acción de mejora de la afección de frecuencia urinaria y acción de mejora del dolor. Por consiguiente, queda claro que es útil como agente terapéutico o profiláctico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria e incontinencia urinaria asociada con enfermedades del tracto urinario inferior incluyendo vejiga hiperactiva, varias enfermedades del tracto urinario inferior acompañadas de dolor del tracto urinario inferior, tales como cistitis intersticial, prostatitis crónica y similares, y varias enfermedades acompañadas por dolor, tales como artrosis, osteoartritis y similares.

40 Se puede preparar una composición farmacéutica que contiene uno, dos o más tipos de compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como principio activo de acuerdo con un método usado de forma general, usando un excipiente farmacéutico, un transportador farmacéutico o similares, que se usa generalmente en la técnica.

45 La administración puede llevarse a cabo mediante cualquier forma de administración oral mediante comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, preparaciones líquidas, o similares, o administración parenteral mediante inyecciones tales como intraarticulares, intravenosas, intramusculares u otras, supositorios, gotas oculares, pomadas oculares,

preparaciones de líquidos percutáneos, pomadas, parches percutáneos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhalaciones y similares.

5 En referencia a la composición sólida para administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno, dos o más principios activos con al menos un excipiente inactivo como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio y/o similares. De acuerdo con un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos tales como lubricantes como estearato de magnesio y similares, disgregantes tales como carboximetil almidón de sodio y similares, estabilizantes y agentes solubilizantes. Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o con una película de sustancia gástrica o entérica en caso de que sea necesario.

15 La composición líquida para administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y contiene un diluyente inerte usado de manera común, tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener adyuvantes tales como agentes solubilizantes, agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, sabores, aromas y antisépticos.

20 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones estériles. Como solvente acuoso, por ejemplo, se incluye agua destilada para inyección o suero salino fisiológico. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva y similares, alcoholes como etanol y similares, polisorbato 80 (Pharmacopeia), etc. Dicha composición puede además contener agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, estabilizantes o agentes solubilizantes. Estos están esterilizados, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, mezclándolos con bactericidas o mediante irradiación. Además, estos pueden usarse produciendo composiciones sólidas estériles, y disolviendo o suspendiéndolo en agua estéril o un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

30 En referencia a los agentes transmucosales tales como inhalaciones, se usan agentes intranasales y similares, en estado sólido o semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden añadirse a estos excipientes conocidos, así como agentes de ajuste de pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, espesantes o similares. Para su administración, pueden usarse dispositivos adecuados para inhalación o insuflación. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como polvos de mezcla formulada, o como solución o suspensión combinándolo con transportadores farmacéuticamente aceptables, usando dispositivos convencionales conocidos o aerosoles, tales como un dispositivo de inhalación de administración medida y similares. Los inhaladores de polvo seco pueden ser para un solo uso o para varias administraciones, y se pueden usar polvos secos o cápsulas que contienen polvo seco. Como alternativa, este puede estar en forma de un spray de aerosol a presión que usa un impulsor adecuado como clorofluoroalcano o un gas adecuado como dióxido de carbono o similares.

40 En el caso de administración oral, es apropiado que la dosis diaria pueda generalmente ser de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal, y esto se administra en una sola porción o dividido en de 2 a 4 porciones. También, en el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, y la administración se hace una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se determina aproximadamente en respuesta al caso individual teniendo en consideración los síntomas, edad, sexo y similares.

50 El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con varios agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades, en los que el compuesto de fórmula (I) se considera efectivo, como se describe anteriormente. La preparación combinada puede administrarse de manera simultánea, separa o continua, o a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones a coadministrar pueden ser una mezcla, o prepararse individualmente.

### Ejemplos

55 A continuación en el presente documento, los procesos de producción para el compuesto (I) de la presente invención se describirán en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos como se describe a continuación. Adicionalmente, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos Preparativos. Además, los procesos de producción para el compuesto de fórmula (I) no se limitan a los procesos de producción de los Ejemplos específicos que se muestran a continuación, sino que el compuesto de fórmula (I) puede prepararse por cualquier combinación de los procesos de producción o los métodos que son evidentes para un experto en la técnica.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en los Ejemplos, los Ejemplos Preparativos y las Tablas que se indican a continuación.

65 Me: metilo, Et: etilo, Ac: acetilo, Ms: mesilo, Ph: fenilo, Bn: bencilo, Cbz: benciloxycarbonilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, TBS: terc-butildimetilsililo, Tf: trifluorometanosulfonilo, CF<sub>3</sub>: trifluorometilo.

**Ejemplo Preparativo 1**

5 Se dejó reaccionar 5-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-2-nitro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida con cloruro de acetilo en piridina para preparar acetato de 1-[4-nitro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)encil]piperidin-4-ilo.

**Ejemplo Preparativo 2**

10 Se dejó reaccionar 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo con morfolina en DMF para preparar 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitrobenzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 3**

15 Se dejó reaccionar 2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico en una solución mixta de metanol-THF para preparar ácido 2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico.

**Ejemplo Preparativo 4**

20 Se dejó reaccionar 2-amino-5-etilbenzoato de metilo con dicarbonato de di-terc-butilo en terc-butanol para preparar 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-etilbenzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 5**

25 Se dejó reaccionar clorhidrato de 3-fluoropiperidina con tioisocianato de benzoílo en cloruro de metilo en presencia de trietilamina para preparar N-[(3-fluoropiperidin-1-il)carbonotioil]benzamida.

**Ejemplo Preparativo 6**

30 Se dejó reaccionar N-(cis-4-carbamoilciclohexil)-2-nitrobenzamida con ácido trifluoroacético anhidro en THF en presencia de trietilamina para preparar N-(cis-4-cianociclohexil)-2-nitrobenzamida.

**Ejemplo Preparativo 7**

35 Se dejó reaccionar 1-(4-amino-3-yodofenil)ciclopropanocarbonitrilo con un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio y diclorometano en una solución mixta de acetonitrilo-metanol en presencia de carbonato potásico y trietilamina en una atmósfera de monóxido de carbono para preparar 2-amino-5-(1-cianociclopropil)benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 8**

40 En una atmósfera de argón se dejó reaccionar 4-(viniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo con dietil cinc y diyodometano para preparar 4-(ciclopropiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 9**

45 En una atmósfera de argón se dejó reaccionar 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo con yoduro de cobre (I), N,N-dimetiletano-1,2-diamina y pirrolidin-2-ona en 1,4-dioxano en presencia de carbonato potásico para preparar 2-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo.

**Ejemplo Preparativo 10**

50 Se dejó reaccionar 2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo con 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluorosulfanil)etanamina en cloruro de metileno para preparar 2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo.

**Ejemplo Preparativo 11**

60 Se sometió ácido 2-amino-4,6-difluorobenzoico a una reacción de esterificación en etanol en presencia de ácido sulfúrico para preparar 2-amino-4,6-difluorobenzoato de etilo.

**Ejemplo Preparativo 12**

65 Se dejó reaccionar 4-(clorometil)-2-nitrobenzoato de metilo con metóxido sódico en metanol para preparar 4-(metoximetil)-2-nitrobenzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 13**

5 Se dejó reaccionar 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitrobenzoato de metilo con cloruro de hierro y amonio en un disolvente mixto de etanol-agua para obtener 2-amino-5-(morfolin-4-ilmetil)benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 14**

10 Se dejó reaccionar 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo con ácido bis(piridina)yodonio tetrafluorobórico en cloruro de metileno para preparar 1-(4-amino-3-yodofenil)ciclopropanocarbonitrilo.

**Ejemplo Preparativo 15**

15 Se dejó reaccionar anhídrido isatoico con clorhidrato de 4-aminotetrahidropirano en DMF en presencia de trietilamina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina para preparar 2-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida.

**Ejemplo Preparativo 16**

20 Se dejó reaccionar [(1R)-2-metoxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo con hidruro de litio y aluminio en THF para preparar clorhidrato de (2R)-1-metoxi-N-metilpropano-2-amina.

**Ejemplo Preparativo 17**

25 Se dejó reaccionar 3-(benciloxi)ciclopentanocarboxamida con 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano2,4-sulfuro en THF para preparar 3-(benciloxi)ciclopentano carbotoamida.

**Ejemplo Preparativo 18**

30 Se dejó reaccionar 2-metil (2R,4S)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo con borohidruro de litio en THF para preparar (2R,4S)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 19**

35 Se dejó reaccionar 4-(etilsulfanil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo con ácido m-cloroperbenzoico en cloroformo para preparar 4-(etilsulfonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 20**

40 Se dejó reaccionar [(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo con yoduro de metilo en acetonitrilo en presencia de óxido de plata (I) para preparar [(1R)-2-metoxi-1-metiletil]carbamato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 21**

45 Se dejó reaccionar 2-nitro-5-piridin-2-il benzoato de metilo con yoduro de metilo en acetonitrilo. Posteriormente, este se dejó reaccionar con óxido de platino en ácido acético en una atmósfera de hidrógeno para preparar 2-amino-5-(1-metilpiperidin-2-il)benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 22**

50 Se dejó reaccionar 2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo con cloruro de propanoilo en cloruro de metileno en presencia de piridina para preparar 2-(1-propionilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo.

**Ejemplo Preparativo 23**

55 Se dejó reaccionar 3-metil-4-nitrobenzonitrilo con una solución acuosa mixta de cloruro de níquel (II) hexahidrato y 2,2'-bipiridilo, y una solución de hidrocloreto sódico en acetonitrilo para preparar ácido 5-ciano-2-nitrobenzoico.

**Ejemplo Preparativo 24**

60 Se dejó reaccionar 5-metil-2-nitro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida con peróxido de benzoilo y N-bromosuccinimida en cloroformo para preparar 5-(bromometil)-2-nitro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida.

**Ejemplo Preparativo 25**

65 Se dejó reaccionar (S)-1-metoxi-2-propilamina con cloroformiato de etilo en THF en presencia de trietilamina para

preparar [(1S)-2-metoxi-1-metiletil]carbamato de etilo.

#### Ejemplo Preparativo 26

- 5 Se dejó reaccionar 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo con N-clorosuccinimida en 2-propanol para preparar 1-(4-amino-3-clorofenil)ciclopropanocarbonitrilo.

#### Ejemplo Preparativo 27

- 10 Se dejó reaccionar 3-hidroxiciclopentanocarboxilato de metilo con bromuro de bencilo en THF en presencia de hidruro sódico para preparar 3-(benciloxi)ciclopentanocarboxilato de bencilo.

#### Ejemplo Preparativo 28

- 15 Se dejó reaccionar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo con ácido difluoro(flurosulfonil)acético y sulfato sódico en acetonitrilo para preparar 4-(difluorometoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

#### Ejemplo Preparativo 29

- 20 Se dejó reaccionar 2-fluoropiridina con una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y n-butil litio, y 1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en THF para preparar 4-[(2-fluoropiridin-3-il)metil]-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo Preparativo 30

- 25 Se dejó reaccionar {[1-(hidroximetil)ciclobutil]metil}carbamato de terc-butilo con ftalimida, trifenilo fosfina y azodicarboxilato de dietilo en THF para preparar ({1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]ciclobutil}metil)carbamato de terc-butilo.

#### Ejemplo Preparativo 31

Se dejó reaccionar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo con terc-butil vinil éter en presencia de acetato de paladio y 4,7-difenil-1,10-fenantrolina para preparar 4-(viniloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo Preparativo 32

Se dejó reaccionar 2-fluoro-6-nitro-N-piridin-3-il benzamida con paladio-carbono en una solución mixta de metanol-DMF en una atmósfera de hidrógeno para preparar 2-amino-6-fluoro-N-piridin-3-il benzamida.

#### Ejemplo Preparativo 33

Se dejó reaccionar 4-(difluorometoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo con paladio-carbono en metanol en una atmósfera de hidrógeno para preparar 4-(difluorometoxi)piperidina.

#### Ejemplo Preparativo 34

- 50 Se dejó reaccionar 4-[(5-bromopiridin-2-il)metil]morfolina con benzofenonaimina en tolueno en presencia de terc-butóxido sódico, 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio para preparar N-(difenilmetileno)-6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-amina. Después, se dejó reaccionar con una solución acuosa de ácido clorhídrico en THF para preparar diclorhidrato de 6-(morfolin-4-ilmetil)piridin-3-amina.

#### Ejemplo Preparativo 35 y Ejemplo Preparativo 36

- 55 Se dejó reaccionar 4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo con clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en DMF en presencia de carbonato potásico y yoduro potásico para preparar 1-(2 morfolin-4-iletil)-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 1-(2 morfolin-4-iletil)-4-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo Preparativo 37

- 60 Se dejó reaccionar 2-piperidin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo con formaldehído, y triacetoxiborohidruro sódico en cloruro de metileno en presencia de ácido acético para preparar 2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo Preparativo 38

65

Se dejó reaccionar 1-(morfolin-4-ilmetil)-1H-benzotriazol con cinc y 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo en DMF para preparar 5-(2-morfolin-4-iletel)-2-nitrobenzoato de metilo.

#### Ejemplo Preparativo 39

5 Se dejó reaccionar cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo con 2-cloropirimidina en THF-DMSO en presencia de hidruro sódico para preparar cis-3-fluoro-4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

#### Ejemplo Preparativo 40

10 Se dejó reaccionar 1-fluoro-2-nitrobenceno con 2-mercaptoacetamida en metanol en presencia de amoniaco para preparar 2-[(2-nitrofenil)sulfanil]acetamida.

#### Ejemplo Preparativo 41

15 Se dejó reaccionar (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo con yoduro de metilo en THF en presencia de hidruro sódico para preparar (3R)-3-(metoximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo Preparativo 42

20 Se dejó reaccionar 2-(clorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo con 2-bromofenol en DMF en presencia de carbonato potásico para preparar 2-[(2-bromofenoxi)metil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo.

#### Ejemplo Preparativo 43

25 Se dejó reaccionar 4-[(metilsulfonyl)oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo con etanotiolato sódico en una solución mixta de THF-DMF para preparar 4-(etilsulfanil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo Preparativo 44

30 Se dejó reaccionar 2-aminobencenotiol con metanosulfato de 5-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-n-pentilo en DMF en presencia de hidruro sódico. Éste se dejó reaccionar con fluoruro de tetrabutil amonio en THF para preparar 5-[(2-aminofenil)sulfanil]pentan-1-ol.

#### Ejemplo Preparativo 45

35 Se dejó reaccionar (2S)-2-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]isonicotinoil}amino)-3-hidroxipropionato de metilo con 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluorosulfanil)etanamina en cloruro de metileno. Posteriormente, éste se dejó reaccionar con bromotriclorometano en presencia de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno para preparar 2-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]piridin-4-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo.

#### Ejemplo Preparativo 46

45 Se dejó reaccionar ácido 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]isonicotínico con clorhidrato de L-serina metil éster, WSC-HCl y HOBt en DMF en presencia de trietilamina para preparar (2S)-2-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]isonicotinoil}amino)-3-hidroxipropionato de metilo.

#### Ejemplo Preparativo 47

50 Se dejó reaccionar clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-amina con cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo en cloruro de metileno en presencia de trietilamina para preparar 2-nitro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzenosulfonamida.

#### Ejemplo Preparativo 48

55 Se dejó reaccionar 1-(4-amino-3-yodofenil)ciclopropanocarbonitrilo con tributil(1-etoxivinil) estaño, tetraquistrifenilo fosfina paladio en tolueno, y el líquido de reacción se concentró. Éste se dejó reaccionar con una solución acuosa de ácido clorhídrico en etanol para preparar 1-(3-acetil-4-aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo.

#### Ejemplo Preparativo 49

60 Se dejó reaccionar 2-nitro-5-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]benzoato de metilo con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaboronato y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio en 1,4-dioxano en presencia de carbonato potásico para preparar 2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.

#### Ejemplo Preparativo 50

65

Se dejó reaccionar 2-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo con 2-cloropiridina en dimetoxietano en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio y fluoruro de cesio para preparar 2-nitro-5-piridin-2-il benzoato de metilo.

5

#### **Ejemplo Preparativo 51**

Se dejó reaccionar 1-(2-morfolin-4-iletil)-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo con una solución acuosa de hidróxido sódico en metanol para preparar ácido 1-(2-morfolin-4-iletil)-4-nitro-1H-pirazol-5-carboxílico.

10

#### **Ejemplo Preparativo 52**

Se dejó reaccionar 5-hidroxi-2-nitrobenzoato de metilo con anhídrido trifluorometanosulfónico en piridina para preparar 2-nitro-5-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]benzoato de metilo.

15

#### **Ejemplo Preparativo 53**

Se dejó reaccionar 3-fluoropiperidin-1-carbotioamida con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en etanol para preparar 2-(3-fluoropiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo.

20

#### **Ejemplo Preparativo 54**

Se dejó reaccionar 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo con 2-(piperidin-4-iloxi)pirimidina en DMA en presencia de trietilamina para preparar 2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo.

25

#### **Ejemplo Preparativo 55**

Se dejó reaccionar N-[(3-Fluoropiperidin-1-il)carbotioil]benzamida con metilamina en metanol para preparar 3-fluoropiperidin-1-carbotioamida.

30

#### **Ejemplo Preparativo 56**

Se dejó reaccionar clorhidrato 3-metoxiazetidina con isocianato de trimetilsililo en DMF en presencia de trietilamina para preparar 3-metoxiazetidín-1-carboxamida.

35

#### **Ejemplo Preparativo 57**

Se dejó reaccionar 4-[(6-metoxipiridazin-3-il)oxi]piperidin-1-carboxamida con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en etanol para preparar 2-{4-[(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)oxi]piperidin-1-il}-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo.

40

#### **Ejemplo Preparativo 58**

Se dejó reaccionar N-(2-metoxietil)-N-metilurea con 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo en etanol para preparar 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo.

45

#### **Ejemplo Preparativo 59**

Se dejó reaccionar 5-formil-2-nitrobenzoato de metilo con cloruro de (metoximetil)(trifenil)fosfonio en THF en presencia de bis(trimetilsilil)amida de litio para preparar 5-[(E)-2-metoxi vinil]-2-nitrobenzoato de metilo.

50

#### **Ejemplo Preparativo 60**

Se dejó reaccionar 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarbonitrilo con ácido 2-bromo-1,3-tiazol-4-carboxílico, WSC-HCl y HOBt en DMF para preparar 2-bromo-N-[4-(1-cianociclopropil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

55

#### **Ejemplo Preparativo 61**

Se dejó reaccionar ácido 2-fluoro-6-nitrobenzoico con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de DMF en dicloroetano para preparar un cloruro de ácido. Éste se dejó reaccionar con 3-aminopiridina en piridina para preparar 2-fluoro-6-nitro-N-piridin-3-il benzamida.

60

#### **Ejemplo Preparativo 62**

Se dejó reaccionar ácido 2-nitrobenzoico con 1-(3-metiloxetan-3-il)metanamina, WSC-HCl y HOBt en DMF para preparar N-[(3-metiloxetan-3-il)metil]-2-nitrobenzamida.

65

**Ejemplo Preparativo 63**

5 Se dejó reaccionar 2-amino-5-hidroxibenzoato de metilo con (3-hidroxi propil)carbamato de terc-butilo, trifenilo fosfina y azodicarboxilato de dietilo en THF para preparar 2-amino-5-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propoxi}benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 64**

10 Se dejó reaccionar 5-[(E)-2-metoxivinil]-2-nitrobenzoato de metilo con ácido p-tolueno sulfónico monohidrato y gel de sílice en cloruro de metileno. Posteriormente, se dejó reaccionar con pirrolidina y triacetoxiborohidrato sódico en cloruro de metileno en presencia de ácido acético para preparar 2-nitro-5-(2-pirrolidin-1-ilet)benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 65**

15 Se dejó reaccionar 4-(etilsulfonyl)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo con hidrogenocloruro en 1,4-dioxano para preparar clorhidrato de 4-(etilsulfonyl)piperidina.

**Ejemplo Preparativo 66**

20 Se dejó reaccionar ({1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]ciclobutil}metil)carbamato de terc-butilo con hidrazina monohidrato en etanol para preparar {{1-(aminometil)ciclobutil}metil} carbamato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 67**

25 Se dejó reaccionar clorhidrato del ácido 2-[[2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]-5-(morfolin-4-ilmetil)benzoico con WSC-HCl y HOBt en DMF en presencia de trietilamina para preparar 2-{2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-6-(morfolin-4-ilmetil)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona.

30

**Ejemplo Preparativo 68**

35 Se dejó reaccionar {4-(aminometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]-5-metilfenil}carbamato de terc-butilo con bis(2-cloroetil)éter en una solución mixta de THF-DMF en presencia de diisopropiletilamina para preparar {2-[(2-metoxietil)carbamoil]-5-metil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}carbamato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 69**

40 Se dejó reaccionar 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-4-metilbenzoato de metilo con 2-metoxietilamina en etanol para preparar {4-(aminometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]-5-metilfenil}carbamato de terc-butilo.

**Ejemplo Preparativo 70**

45 Se dejó reaccionar 2-amino-4-metilbenzoato de metilo con N-(hidroximetil)ftalimida en una solución de ácido sulfúrico para preparar 2-amino-5-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-4-metilbenzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 435**

50 Se dejó reaccionar 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo con hidruro sódico y pirrolidin-2-ona en THF para preparar 2-nitro-5-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 436**

55 Se dejó reaccionar 5-[(2-hidroxietil)amino]metil]-2-nitrobenzoato de metilo con CDI y trietilamina en THF para preparar 2-nitro-5-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]benzoato de metilo.

**Ejemplo Preparativo 437**

60 Se dejó reaccionar cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo con ácido (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenil propanoico, dicitclohexilcarbodiimida y 4-(N,N-dimetilamino)piridina en cloruro de metileno para preparar (3S, 4R)-3-fluoro-4-[[{(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo]oxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo.

**Ejemplo Preparativo 438**

Se dejó reaccionar 5-cloro-2-nitrobenzoato de metilo con (2R)-2-(metoximetil)pirrolidina en DMA en presencia de carbonato potásico para preparar 5-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-nitrobenzoato de metilo.

5 **Ejemplo Preparativo 439**

Se dejó reaccionar 2-nitro-5-vinilbenzoato de metilo con N-bencil-1-metoxi-N-[(trimetilsilil)metil]metanamina y ácido trifluoroacético en tolueno para preparar 5-(1-bencilpirrolidin-3-il)-2-nitrobenzoato de metilo.

10 **Ejemplo Preparativo 440**

Se dejó reaccionar (2-cloroetoxi)ciclopropano con una sal potásica de ftalimida en DMF, y después con hidrazina monohidrato en EtOH. Se dejó reaccionar con una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc para preparar clorhidrato de 2-(ciclopropiloxi)etanamina.

15 **Ejemplo Preparativo 441**

Se dejó reaccionar 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-cloroisonicotinato de metilo con trimetilboroxina, trifenilo fosfina paladio y fluoruro de cesio en dimetoxietano para preparar 5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metil isonicotinato de metilo.

20 **Ejemplo Preparativo 442**

Se dejó reaccionar 5-bencil-8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano con paladio al 10%-carbono en metanol en una atmósfera de hidrógeno de 4 atm. Se dejó reaccionar con una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc para preparar clorhidrato de 8-oxa-5-azaespiro[3,5]nonano.

25 **Ejemplo Preparativo 443**

Se dejó reaccionar (3-endo)-8-metil-3-(pirimidin-2-iloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano con ácido M-cloroperbenzoico y una solución acuosa 1 M de dicloruro de hierro en cloruro de metileno para preparar (3-endo)-3-(pirimidin-2-iloxi)-8-azabicyclo[3,2,1]octano.

30 **Ejemplo Preparativo 444**

Se dejó reaccionar (2R,3S)-1-(difenilmetil)-3-metoxi-2-metilazetidina con hidróxido de paladio en etanol en una atmósfera de hidrógeno y después con una solución 4 M de hidrogenocloruro/1,4-dioxano para preparar clorhidrato de (2R,3S)-3-metoxi-2-metilazetidina.

35 **Ejemplo Preparativo 445**

Se dejó reaccionar 5-(bromometil)-2-nitrobenzoato de metilo con etanol y óxido de plata (I) en 1,2-dicloroetano para preparar 5-(etoximetil)-2-nitrobenzoato de metilo.

40 **Ejemplo Preparativo 446**

Se dejó reaccionar 2-nitro-5-oxilán-2-il benzoato de metilo con 2-(metilamino)etanol en metanol para preparar 5-{1-hidroxi-2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]etil}-2-nitrobenzoato de metilo.

45 **Ejemplo Preparativo 447**

Se dejó reaccionar 5-{1-hidroxi-2-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]etil}-2-nitrobenzoato de metilo con trifenilo fosfina y azodicarboxilato de dietilo en THF para preparar 5-(4-metilmorfolin-2-il)-2-nitrobenzoato de metilo.

50 **Ejemplo Preparativo 448**

Una mezcla de dicloroacetato de metilo, morfolina y 2-nitrobenzoato de metilo se dejó reaccionar con terc-butóxido potásico en DMF y después se trató con una solución acuosa 1 M de HCl para preparar 5-(1-cloro-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-2-nitrobenzoato de metilo.

60 De la misma manera que en los métodos de los Ejemplos Preparativos 1 a 70 y 435 a 448, los compuestos de los Ejemplos Preparativos 71 a 434 y 449 a 534 mostrados en las Tablas 4 a 61 que se indican a continuación se prepararon, respectivamente, usando los materiales de partida correspondientes. Para las Tablas 4 a 61, Prep. representa números de Ejemplos Preparativos y Estr. representa las fórmulas estructurales. Las fórmulas estructurales marcadas con \* en las tablas indican que los compuestos son ópticamente activos. El encabezado en

65

cada celda de las columnas de la derecha de las Tablas 4 a 61 muestra los números de los Ejemplos Preparativo que se denominaron para los procesos de producción como Sin, con los números marcados por P en la parte delantera. Por ejemplo, en el proceso de producción que incluye "P30→P66" como se describe en la presente significa que se realiza el mismo proceso de producción que en el Ejemplo Preparativo 30, y después se realiza el mismo Proceso de Producción que en el Ejemplo Preparativo 66. Los materiales descritos en horizontal a la derecha de Sin. (Sal) representan sales, y los materiales sin tal descripción representan compuestos libres. (HCl) representa clorhidrato, (2HCl) representa diclorhidrato, y (Na) representa sal sódica. La parte inferior en las columnas de la derecha muestra valores por el espectro de masas (MS) como Dat (datos fisicoquímicos).

Además, al igual que para la descripción de los datos MS, por ejemplo, en las columnas del compuesto del Ejemplo Preparativo 1, se describe MS (ESI) m/z: 406 ([M+H]<sup>+</sup>), que significa MS(ESI) m/z: 406 ([M+H]<sup>+</sup>). De forma análoga, en el caso del Ejemplo Preparativo 71, se describe MS(ESI) m/z: 214 ([M-H]<sup>-</sup>), que significa MS(ESI) m/z: 214 ([M-H]<sup>-</sup>) (la descripción de los datos MS se aplica de forma similar en las Tablas 62 a 211 que se indican a continuación que tienen la descripción de los Ejemplos 1 a 1767).

### 15 Ejemplo 1

A 128 mg de 2-{metil[(3R)-pirrolidin-3-il]amino}-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 1 ml de DMA, 88 mg de 2-cloroetilmetil éter, 50 mg de yoduro potásico y 158 µl de diisopropiletamina seguido de agitación a 100 °C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 9:1). Se disolvió en cloroformo, y al mismo se le añadió una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc y hexano seguido de agitación a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 92 mg de diclorhidrato de 2-[(3R)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il](metil)amino)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 2

A 110 mg de 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-[(2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]benzoato de metilo se le añadieron 2,1 ml de una solución 9,8 M de metilamina/metanol seguido de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 14 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido después se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 9:1). Al mismo se le añadió una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc seguido de agitación, y el sólido en el sistema se recogió por filtración para preparar 76,5 mg de diclorhidrato de N-[2-(metilcarbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 3

A 500 mg de ácido 3-cloro-4-[(2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]benzoico se le añadieron 5 ml de THF y 1,0 g de CDI seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió con hielo, y al mismo se le añadió una solución de 200 mg de borohidruro sódico en 1 ml de agua seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para preparar 226 mg de N-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 4

A una mezcla de reacción de 200 mg de N-[5-(hidroximetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida, 0,1 ml de trietilamina y 4 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0,05 ml de cloruro de metanosulfonilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Al líquido de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 5 ml de acetonitrilo, y al mismo se le añadieron 180 mg de cianuro de tetrabutilamonio seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Los materiales insolubles generados en el líquido de reacción se recogieron por filtración y se lavaron con agua y etanol para preparar 142 mg de N-[5-(cianometil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 5

A una solución de 200 mg de rel-N-(2-[(1R,3S)-3-carbamoilciclohexil]carbamoil)fenil]-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida en 2 ml de DMF se le añadieron 105 mg de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina en refrigeración con hielo seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora

y a temperatura ambiente durante 1 hora. Al líquido de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:1). Se calentó, se disolvió en 2-propanol y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 122 mg de rel-N-(2-[[1R, 3S)-3-cianociclohexil]carbamoil]fenil)-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 6

A una suspensión de 598 mg de ácido 2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxílico en 6 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0,51 ml de cloruro de oxalilo y 7,5 µl de DMF seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo se le añadieron 6 ml de THF, 631 mg de diclorhidrato de 2-amino-5-(morfolin-4-ilmetil)benzoato de metilo y 1 ml de diisopropiletilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron etanol y diisopropil éter seguido de agitación a 100 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido en el sistema se recogió por filtración para preparar 700 mg de 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-[[2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de metilo.

### Ejemplo 7

A una solución de 202 mg de 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-[[2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de metilo en 8,1 ml de THF se le añadieron 6,7 mg de hidruro de litio seguido de agitación durante 1 hora mientras se calentaba a reflujo. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,56 ml de una solución 1 M de bromuro de metil magnesio/THF a 0 °C seguido de agitación a 45 °C durante 3 horas. Además, a la misma se le añadieron 1,69 ml de una solución 1 M de bromuro de metil magnesio/THF a 0 °C seguido de agitación a 45 °C durante 2 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 9:1 y cloroformo:acetona = 7:3). A éste se le añadió una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc, y después al mismo se le añadieron etanol y éter diisopropílico seguido de agitación. El sólido en el sistema se recogió por filtración para preparar 15,5 mg de clorhidrato de N-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 8

En una atmósfera de argón, a 1,3 g de cloruro de trimetilsulfoxonio se le añadieron 20 ml de THF y 1,2 g de terc-butóxido potásico seguido de agitación a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la misma se le añadieron 700 mg de 2-[[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de metilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 451 mg de N-(2-[[dimetil(oxide)-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno]acetil]fenil)-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

A éste se le añadieron 5 ml de THF, 700 µl de una solución 4 M de hidrogenocloruro/1,4-dioxano y 1,5 ml de DMSO seguido de agitación a 70 °C durante 2 horas, y a la misma se le añadieron 800 µl de morfolina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió EtOAc, la capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 1000:1, 500:1). Éste se disolvió en EtOAc, al mismo se le añadió una solución 0,4 M de hidrogenocloruro/EtOAc y el disolvente se evaporó. El residuo se calentó, se disolvió en EtOH y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 43 mg de clorhidrato de 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-N-[2-(morfolin-4-ilacetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 9

A una solución de 115 mg de ácido 2-(3-fluoropiperidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico en 3 ml de DMF se le añadieron 110 mg de 2-amino-N-piridin-3-il benzamida y 228 mg de HATU seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 días. Al líquido de reacción se le añadió agua, y el precipitado se recogió por filtración. Éste se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1-30:1). Éste se calentó, se disolvió en 2-propanol y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 102 mg de 2-(3-fluoropiperidin-1-il)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

**Ejemplo 10**

5 A una solución de 193  $\mu$ l de diisopropilamina en 8 ml de THF se le añadieron 790  $\mu$ l de una solución 1,6 M de n-butil litio/hexano en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 15 minutos, y a la misma se le añadieron 123  $\mu$ l de 3-metil piridina seguido de agitación a 0 °C durante 15 minutos. Posteriormente, a la misma se le añadió una solución de 400 mg de 2-[(2-(2-metoxietil)(metil)amino)-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoato de metilo en 4 ml de THF seguido de agitación a 0 °C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 2:1 y cloroformo:metanol = 100:1-50:1). Éste se lavó con 1 ml de EtOAc para preparar 46 mg de 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-N-[2-(piridin-3-ilacetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

**Ejemplo 11**

15 A una solución de 397 mg de ácido 2-morfolin-4-il-1,3-oxazol-4-carboxílico y 450  $\mu$ l de 4-metilmorfolina en 10 ml de THF se le añadieron 260  $\mu$ l de cloroformiato de isobutilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. En refrigeración con hielo, a la misma se le añadió una solución de 426 mg de 2-amino-N-piridin-3-il benzamida en 8 ml de THF seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y a 60 20 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a la misma se le añadió agua y el sólido precipitado se recogió por filtración. Éste se suspendió en etanol, y a la misma se le añadieron 1,5 ml de una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc seguido de agitación durante 2 horas. El sólido en el sistema se recogió por filtración para preparar 250 mg de clorhidrato de 2-morfolin-4-il-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida.

**Ejemplo 12**

25 A una solución de 578 mg de N-{2-[(5-hidroxipentil)sulfanil]fenil}-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida en 5,78 ml de cloroformo se le añadieron 734 mg de ácido m-cloroperbenzoico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa de tiosulfato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 92:8), y después por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 95:5) para preparar 560 mg de N-{2-[(5-hidroxipentil)sulfonil]fenil}-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida. 30 35

**Ejemplo 13**

40 A 168 mg de metanosulfonato de 2-[metil(4-[[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)amino]etil se le añadieron 0,84 ml de DMA, 0,58 ml de pirrolidina y 58 mg de yoduro potásico seguido de agitación a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 80:20). A éste se le añadieron cloroformo y éter diisopropílico seguido de agitación. El sólido en el sistema se recogió por filtración para preparar 122 mg de 2-[metil(2-pirrolidin-1-ilet)amino]-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

**Ejemplo 14 y el Ejemplo 15**

45 A una solución de 114 mg de 2-(cis-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida en 5 ml de cloruro de metileno se le añadieron 180 mg de ácido (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropiónico, 160 mg de WSC-HCl y 60 mg de 4-(N,N-dimetilamino)piridina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. El líquido de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:éter = 1:3) tal cual para preparar 10 mg de (3S, 4R)-3-fluoro-1-(4-[[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il éster del ácido (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropiónico y 10 mg de (3R,4S)-3-fluoro-1-(4-[[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il éster del ácido (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropiónico. 50 55 Entre estos, a una solución de 10 mg de (3S,4R)-3-fluoro-1-(4-[[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il éster del ácido (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropiónico en 1 ml de metanol se le añadieron 0,06 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de dejar en reposo durante 1 día. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo se le añadieron 0,06 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Los materiales insolubles se recogieron por filtración para preparar 3,8 mg de 2-[(3S, 4R)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida. 60 De forma análoga, se prepararon 5,5 mg de 2-[(3R,4S)-3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-il]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida a 65

partir de 10 mg de (3R,4S)-3-fluoro-1-(4-[[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il éster del ácido (2R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropiónico.

#### 5 Ejemplo 16

A una solución de 315 mg de 5-[[2-[[2-(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]fenil]sulfonil]pentilmetanosulfonato en 1,9 ml de DMF se le añadieron 119 mg de azida sódica seguido de agitación a 60 °C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (EtOAc) para preparar 261 mg de N-{2-[(5-azidepentil)sulfonil]fenil}-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### 15 Ejemplo 17

A una solución de 261 mg de N-{2-[(5-azidepentil)sulfonil]fenil}-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida en 2,61 ml de etanol y 1,305 ml de THF se le añadió paladio-carbono seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de filtrar el catalizador, el filtrado se concentró. Se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol:amoniaco acuoso = 4:1:0,1) para preparar 133 mg de N-{2-[(5-aminopentil)sulfonil]fenil}-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 18

A una mezcla de 115 mg de clorhidrato de N-[4-(3-aminopropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida en 2 ml de THF se le añadieron 17 µl de cloruro de acetilo y 64 µl de trietilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para preparar 81 mg de N-[4-(3-acetamidapropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### 35 Ejemplo 19

A una mezcla de 220 mg de N-(3-carbonil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida en 10 ml de ácido acético se le añadieron 10 ml de ácido sulfúrico concentrado y 3 ml de una solución acuosa de 116 mg de nitrito sódico en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y los materiales insolubles resultantes se recogieron por filtración para preparar 220 mg de ácido 1-metil-4-[[2-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]-1H-pirazol-3-carboxílico.

#### Ejemplo 20

A una mezcla de 115 mg de clorhidrato de N-[4-(3-aminopropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida en 2 ml de THF se le añadieron 19 µl de cloruro de metanosulfonilo y 64 µl de trietilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para preparar 96 mg de 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-N-[4-{3-[(metilsulfonil)amino]propoxi}-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### 55 Ejemplo 21

A una solución de 90 mg de N-{2-[(5-hidroxipentil)sulfonil]fenil}-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida en 1,8 ml de cloruro de metileno se le añadieron 58 µl de anhídrido acético, 0,33 ml de piridina y 25 mg de 4-(N,N-dimetilamino)piridina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (EtOAc). A éste se le añadieron EtOAc y hexano seguido de agitación a temperatura ambiente. El sólido en el sistema se recogió por filtración para preparar 72 mg de acetato de 5-[[2-[[2-(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]fenil]sulfonil]pentilo.

#### 65 Ejemplo 22

A una solución de 508 mg de 2-[(2-hidroxietyl)(metil)amino]-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida en 5,08 ml de cloruro de metileno se le añadieron 0,36 ml de trietilamina y 0,2 ml de cloruro de metanosulfonilo en refrigeración con hielo seguido de agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para preparar 608 mg de metanosulfonato de 2-[metil(4-[[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]carbamoil]-1,3-tiazol-2-il)amino] etilo.

#### Ejemplo 23

En una atmósfera de argón, una mezcla de 380 mg de ácido 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-oxazol-4-carboxílico y 476 mg de 2-amino-5-(morfolin-4-ilmetil)benzoato de metilo en 11 ml de piridina se enfrió a -15 °C, y a la misma se le añadieron 195 µl de oxiclورو de fósforo seguido de agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para preparar 288 mg de 2-[[2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino]-5-(morfolin-4-ilmetil)benzoato de metilo.

#### Ejemplo 24

A una mezcla de 95 mg de 2-(metil[(3R)-pirrolidin-3-il]amino)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida en 3,8 ml de cloruro de metileno y 1,9 ml de acetonitrilo se le añadieron 375 µl de una solución acuosa al 36% de formaldehído y 143 mg de triacetoxiborohidruro sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de filtración con tierra de diatomeas Presep granular (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 80:20). A una solución del mismo en cloroformo se le añadió una solución 4 M de hidrogenocloruro/EtOAc, y a la misma se le añadió hexano seguido de agitación. El precipitado se recogió por filtración para preparar 78 mg de diclorhidrato de 2-(metil[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]amino)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 25

En una atmósfera de argón, a una suspensión de 172 mg de ácido 2-ciano-6-[[2-(morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]benzoico en 3 ml de THF se le añadieron 53 µl de 4-metilmorfolina y 62 µl de cloroformiato de isobutilo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, a la misma se le añadieron 45 mg de piridin-3-amina seguido de agitación a 50 °C durante 15 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1). Éste se suspendió en 1 ml de etanol, y al mismo se le añadieron 37 µl de hidrogenocloruro/EtOAc 4 M seguido de agitación durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOAc para preparar 13 mg de clorhidrato de N-[3-ciano-2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 26

A una solución de 80 mg de ácido 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-[[2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoico en 1,1 ml de DMF se le añadieron 40 mg de WSC-HCl, 30 mg de HOBt, 16 mg de clorhidrato de etilamina y 0,04 ml de diisopropiletilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para preparar 74 mg de N-[2-(etilcarbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 27

A una suspensión de 200 mg de ácido 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico en 9 ml de DMF se le añadieron 250 mg de hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio, 219 mg de 2-amino-N-(cis-4-hidroxi ciclohexil)benzamida y 260 µl de trietilamina en refrigeración con hielo seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. Además, a la misma se le añadieron 250 mg de hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después a la misma se le añadieron agua y una solución acuosa de ácido clorhídrico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(cloroformo:metanol = 100:0-90:10). Éste se calentó, se disolvió en 2-propanol y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 126 mg de N-{2-[(cis-4-hidrox ciclohexil)carbamoil]fenil}-2-(3-metoxiazetidín-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### 5 Ejemplo 28

A una solución de 148 mg de clorhidrato de 4-etoxipiperidina en 2 ml de DMA se le añadieron 339 µl de trietilamina y 200 mg de 2-bromo-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida seguido de agitación a 100 °C durante 8 horas. Después del enfriamiento al aire, a la misma se le añadió agua y el precipitado se recogió por filtración. Éste se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 1:1). Éste se calentó, se disolvió en metanol y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 127 mg de 2-(4-etoxipiperidín-1-il)-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### 15 Ejemplo 29

Una solución de 800 mg de 2-bromo-N-[2-(piridín-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, 1,38 g de clorhidrato de (3R)-N-metil-1-(trifluoroacetil)pirrolidín-3-amina y 1,73 ml de diisopropilamina en 6 ml de 1-metil-2-pirrolidínona se irradió con microondas (Biotage, Infinity Sixty) a 200 °C durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 90:10).

A una solución del mismo en 10 ml de metanol se le añadieron 4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A una mezcla de reacción se le añadieron agua y salmuera seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso = 4:1:0,1) para preparar 445 mg de 2-(metil[(3R)-pirrolidín-3-il]amino)-N-[2-(piridín-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### 30 Ejemplo 30

A una solución de 180 mg de ácido 2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico en 1,2 ml de DMF se le añadieron 117 mg de 2-amino-N-piridín-3-il benzamida, 110 mg de WSC-HCl y 100 mg de HOBt seguido de agitación a 60 °C durante 3 días. Al líquido de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico, y los materiales insolubles resultantes se recogieron por filtración. Éste se lavó con acetonitrilo para preparar 195 mg de 2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-N-[2-(piridín-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### 35 Ejemplo 31

A una solución de 35 mg de 2-{2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-6-(morfolín-4-ilmetil)-4H-3,1-benzoxazin-4-ona en 5 ml de acetonitrilo se le añadieron 41 mg de 1-piridín-3-il metanamina seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después al residuo se le añadió agua seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se calentó, se disolvió en EtOAc y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 31 mg de 2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-N-[4-(morfolín-4-ilmetil)-2-[(piridín-3-ilmetil)carbamoil]fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 32

A una solución de 174 mg de 2-{2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-4H-3,1-benzoxadín-4-ona en 2,6 ml de THF se le añadieron 1,41 ml de una solución 0,96 M de bromuro de metil magnesio/THF a 0 °C seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio seguido de la extracción con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 95:5 y cloroformo) para preparar 5,3 mg de N-(2-acetilfenil)-2-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

### Ejemplo 33

A una suspensión de 464 mg de 5-(morfolín-4-ilmetil)-2-[(2-[4-(pirimidín-2-iloxi)piperidín-1-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]benzoato de metilo en 5 ml de THF se le añadieron 1,03 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas y a 50 °C durante 4 horas con calentamiento. A la mezcla de reacción se le añadieron 1,03 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y 5 ml de agua, y el sólido precipitado se recogió por filtración para preparar 325 mg de ácido

5-(morfolin-4-ilmetil)-2-[(2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]benzoico.

#### Ejemplo 34

5 A una solución de 141 mg de clorhidrato de acetato de  
1-{4-[(2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]-3-tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi}l)encil}piperidin-4-ilo en 3 ml de metanol se le añadieron 56 mg de carbonato potásico seguido de agitación durante 2 horas. A la  
10 mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1). Éste se disolvió en etanol y al mismo se le añadió hidrogenocloruro/EtOAc 4 M seguido de agitación durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración para preparar  
15 95 mg de clorhidrato de N-{4-[(4-hidroxipiperidin-1-il)metil]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenil}-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 35

A 302 mg de (3-{4-[(2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]-3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenoxi}propil)carbamato de terc-butilo se le añadieron 3 ml de hidrogenocloruro/EtOAc 4 M seguido de agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos.  
20 Al líquido de reacción se le añadieron 3 ml de etanol, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc para preparar 259 mg de clorhidrato de N-[4-(3-aminopropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida.  
25 da.

#### Ejemplo 36

30 A 179 mg de N-[5-(benciloxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenil]-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 253 mg de 1,2,3,4,5-pentametilbenceno y 5 ml de ácido trifluoroacético seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después a la misma se le añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 80:20) para preparar 93 mg de  
35 N-[5-hidroxi-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenil]-2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 37

40 En una atmósfera de argón, a una solución de 91 mg de N-[4-[3-(benciloxi)propoxi]-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida y 116 mg de 1,2,3,4,5-pentametilbenceno en 4 ml de cloruro de metileno se le añadieron lentamente 780 µl de una solución 1,0 M de tricloroborano/heptano a -78 °C seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron MeOH y agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1). Éste se lavó con hexano para preparar 41 mg de  
45 N-[4-(3-hidroxipropoxi)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoi)fenil]-2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 38

50 A una solución de 400 mg de 4-[(2-[(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino)fenil]sulfonil}piperidin-1-carboxilato de bencilo en 10 ml de acetonitrilo y 10 ml de cloruro de metileno se le añadieron 700 mg de yoduro de trimetilsililo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por lavado con acetonitrilo para preparar 35 mg de  
55 2-morfolin-4-il-N-[2-(piperidin-4-ilsulfonil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 39

60 A una solución de 160 mg de ácido 2,5-difluoro-4-[(2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil)amino]benzoico en 5 ml de metanol se le añadieron 0,05 ml de cloruro de tionilo en refrigeración con hielo seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1). Éste se calentó, se disolvió en un disolvente mixto de EtOAc  
65

y acetonitrilo y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió por filtración para preparar 52 mg de 2,5-difluoro-4-[(2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-ilcarbonil)amino]benzoato de metilo.

#### Ejemplo 40

Una solución de 7,3 mg de N-metil-1-fenil metanamina, 12,1 mg de 2-bromo-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida y 20,9 µl de trietilamina en 0,2 ml de DMA se agitó a 100 °C durante 5 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y después el filtrado se purificó por cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 4,7 mg de 2-[bencil(metil)amino]-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 41

A una solución de 2,6 mg de N,N-dimetiletano-1,2-diamina en 60 µl de 1-metil-2-pirrolidinona se le añadieron 8,1 mg de ácido 2-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino}benzoico, 3,5 µl de trietilamina, una solución de 3,4 mg de HOBt en 1 ml de DMF y 75 mg de resina PL-DCC (Polymer Laboratories Ltd.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron 50 mg de MP-Carbonato (Argonaut Technologies, Inc.) y 50 mg de PS-Isocianato (Argonaut Technologies, Inc.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, y los materiales insolubles se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 2,1 mg de N-(2-[(2-(dimetilamino)etil)carbamoil]fenil)-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 42

A una solución de 4,1 mg de 2-aminobenzamida, 5,3 mg de ácido 2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-carboxílico y 3,4 mg de HOBt en 1 ml de DMF se le añadieron 100 mg de PS-carbodiimida (Argonaut Technologies, Inc.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Al líquido de reacción se le añadieron 50 mg de MP-carbonato (Argonaut Technologies, Inc.) y 50 mg de PS-Isocianato (Argonaut Technologies, Inc.) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, y los materiales insolubles se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para preparar 7,5 mg de N-(2-carbamoilfenil)-2-(2-tienil)-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 43

A una solución de 821 mg de ácido 2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico en 30 ml de cloruro de metileno se le añadieron gota a gota 520 µl de cloruro de oxalilo y 15 µl de DMF a 0 °C seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A partir de este líquido de reacción se recogió una porción de 300 µl, a la misma se le añadió una solución de 8,3 mg de clorhidrato de 2-(metilsulfonil) anilina y 11 µl de trietilamina en 200 µl de cloruro de metileno a temperatura ambiente seguido de agitación durante una noche. Al líquido de reacción se le añadieron 100 mg de PS-Isocianato (Argonaut Technologies, Inc.), 75 mg de PS-Trisamina (Argonaut Technologies, Inc.) y 1 ml de DMF seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche, y los materiales insolubles se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 8,4 mg de N-[2-(metilsulfonil)fenil]-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1181

A 100 mg de N-{4-(clorometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 2 ml de DMF, 61 mg de clorhidrato de (2S)-2-metilmorfolina y 92 µl de trietilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-30:1). Éste se disolvió en etanol, y después al mismo se le añadieron 26 mg de ácido fumárico seguido de concentración. Al mismo se le añadió acetonitrilo seguido de agitación, y después el sólido se recogió por filtración para preparar 88 mg de fumarato de N-(2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-[(2S)-2-metilmorfolin-4-il]metil}fenil)-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1182

En una atmósfera de argón, a 388 mg de N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 10 ml de 1,2-dicloroetano, 0,11 ml de cloroformiato de etilo y 0,18 ml de isopropanol seguido de calentamiento a reflujo a 100 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento al aire, a la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1-10:1) para preparar 11 mg de

N-{4-(isopropoximetil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1183

5 A una suspensión de 120 mg de N-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida en 2 ml de metanol-3 ml de THF se le añadieron 21 mg de borohidruro sódico seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, y después a la misma se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1-50/1) para preparar 89 mg de N-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1184

15 A 131 mg de ácido 5-(morfolin-4-ilmetil)-2-[[2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoico se le añadieron 25 ml de cloruro de metileno y 75 mg de (isocianoimino)trifenilfosforano seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (cloroformo:metanol = 94:6) para preparar 16 mg de N-[4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1185

25 A 100 mg de ácido 5-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-[[2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoico se le añadieron 2 ml de cloruro de metileno y 51 mg de CDI seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, y después al residuo se le añadieron tolueno (2 ml) y 31 mg de N-hidroxiacetamidina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y después calentamiento a reflujo durante 3 días. Después del enfriamiento al aire, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) para preparar 35 mg de N-{4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1186

35 A 100 mg de ácido 4-[[2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]-3-(trifluorometoxi)benzoico se le añadieron 1 ml de DMF, 61 mg de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, 100 mg de CDI y 100 mg de metanosulfonamida seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, y después al residuo resultante se le añadieron agua y una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Los materiales insolubles resultantes se recogieron por filtración. Éste se lavó con acetonitrilo para preparar 110 mg de N-{4-[(metanosulfonil)carbamoil]-2-(trifluorometoxi)fenil}-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1187

45 A 110 mg de ácido 5-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-[[2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il]carbonil]amino]benzoico se le añadieron 2 ml de DMF, 106 mg de HATU, 162 µl de trietilamina y 79 mg de clorhidrato de 3-fluoropropilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo). Éste se disolvió en 2 ml de etanol, y al mismo se le añadieron 22 mg de ácido fumárico seguido de agitación, calentamiento y disolución y después enfriamiento dejándolo en reposo. Después de la adición de éter diisopropílico, el sólido precipitado se recogió por filtración para preparar 41 mg de N-{4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-[(3-fluoropropil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1188

60 A 2,0 g de N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 0,57 ml de cloroformato de etilo en 50 ml de 1,2-dicloroetano seguido de calentamiento a reflujo durante 1,5 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel

de sílice (cloroformo/metanol = 100/0-40/1) para preparar 740 mg de N-{4-(clorometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1189

5 A 292 mg de N-{4-(1-bencilpirrolidin-3-il)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 84 µl de clorocarbonato de 1-cloroetil en 6 ml de 1,2-dicloroetano seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después a la misma se le añadieron 6 ml de metanol seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y después 130 mg de dicarbonato de di-terc-butilo en 3 ml de cloruro de metileno y 166 µl de trietilamina seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Al líquido de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0-20/1) para preparar 68 mg de 3-{3-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-[(2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]fenil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

#### Ejemplo 1190

20 A 172 mg de N-{4-(2-cloroetil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 87 mg de acetato potásico y 6 mg de yoduro potásico en DMF seguido de agitación a 70 °C durante 6 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0-40/1) para preparar 120 mg de acetato de 2-{3-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-[(2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil]amino]fenil}etilo.

#### Ejemplo 1191

30 A 64 mg de N-{4-(2-hidroxietil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida se le añadieron 10 µl de yoduro de metilo en acetonitrilo y 36 mg de carbonato de plata seguido de agitación a temperatura ambiente con protección de la luz durante 10 días. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y después el disolvente se evaporó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/0-30/1) para preparar 5 mg de N-{4-(2-metoxietil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1192

40 Una solución de 11,3 mg de N-{4-(clorometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, 3,6 mg de pirrolidina y 10,5 µl de trietilamina en 0,25 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 3,5 mg de N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1193

50 A una solución de 11,3 mg de N-{4-(clorometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida y 5,4 mg de N-metil anilina en 0,25 ml de DMF se le añadieron 24,4 mg de carbonato de cesio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días y después agitación a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 3,5 mg de N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-[metil(fenil)amino]metil}fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

#### Ejemplo 1194

60 A una solución de 11,3 mg de N-{4-(clorometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida y 4,1 mg de 2-metil imidazol en 0,25 ml de DMF se le añadieron 2,0 mg de hidruro sódico al 60% seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días y después agitación a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido

se purificó por cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 1,6 mg de N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

5

**Ejemplo 1195**

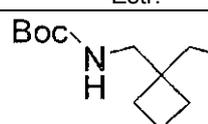
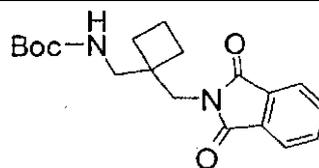
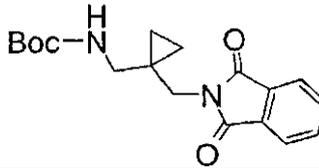
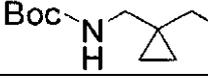
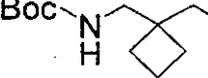
A una solución de 11,3 mg de N-{4-(clorometil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida y 13,1 mg de 3-fenil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en 0,25 ml de DMF se le añadieron 24,4 mg de carbonato de cesio seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días y después agitación a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua seguido de la extracción con cloroformo, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. Ésta se disolvió en 0,5 ml de 1,4-dioxano, y después a la misma se le añadieron 0,5 ml de una solución 4 M de hidrogenocloruro/1,4-dioxano seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico seguido de la extracción con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (metanol-solución acuosa al 0,1% de ácido fórmico) para preparar 2,5 mg de N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-[(2-fenilo piperazin-1-il)metil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida.

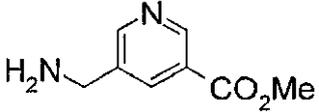
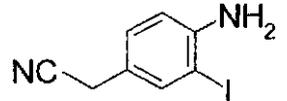
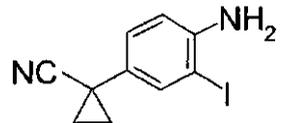
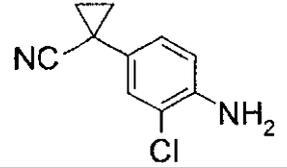
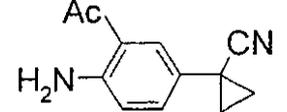
20

De la misma manera que los métodos de los Ejemplos 1 a 43 y 1181 a 1195 anteriores, los compuestos de los Ejemplos 44 a 1180 y 1196 a 1767 mostrados en las Tablas 62 a 211 que se indican a continuación se prepararon, respectivamente, usando materiales de partida correspondientes. Para las Tablas 62 a 211, Estr. representa las fórmulas estructurales. Las fórmulas estructurales marcadas con \* en las tablas indican que los compuestos son ópticamente activos. Además, en los Ejemplos 1234 y 1269, los sustituyentes sobre carbono adyacentes en el anillo de piperidina están en configuración cis, dando una mezcla de dos diastereómeros. El encabezado en cada celda de las columnas de la derecha de las Tablas 62 a 211 muestra los números de Ejemplo o los números de Ejemplo de Referencia que se denominan para los procesos de producción como Sin., con números marcados por E por delante. Por ejemplo, en el proceso de producción que incluye "E33→E26" como se describe en la presente significa que se realiza el mismo Proceso de Producción que en el Ejemplo 33, y después se realiza el mismo Proceso de Producción que en el Ejemplo 26. Los materiales descritos en horizontal a la derecha de Sin. (Sal) representan sales, y los materiales sin tal descripción representan compuestos libres. (HCl) representa clorhidrato, (2HCl) representa diclorhidrato, (3HCl) representa triclorhidrato, (Fum) representa fumarato, (1,5Fum) representa 1,5 fumarato, (2Fum) representa 2 fumarato, (3Fum) representa 3 fumarato, (0,5L-Tart) representa 0,5 L-tartrato, (L-Tart) representa L-tartrato, y (Na) representa sal sódica. La parte inferior en las columnas de la derecha muestra valores por el espectro de masas como Dat (datos fisicoquímicos).

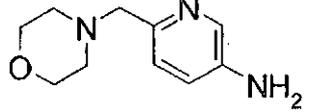
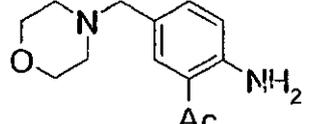
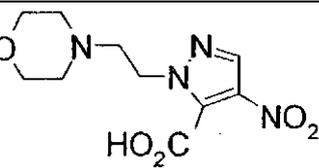
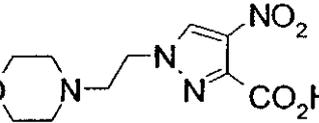
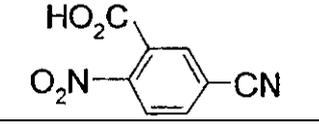
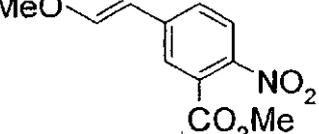
35

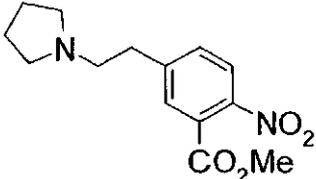
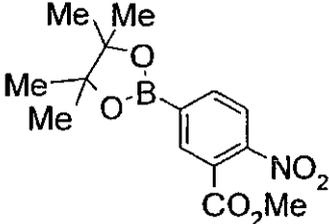
[Tabla 4]

Prep.	Estr.	Sin. (Sal) Dat
71		P16 MS(ESI) m/z: 214([M-H]-)
30		P30 MS(ESI) m/z: 345([M+H]+)
72		P30 MS(ESI) m/z: 331 ([M+H]+)
73		P66 MS(ESI) m/z: 201([M+H]+)
66		P66 MS(ESI) m/z: 215([M+H]+)

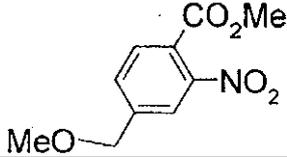
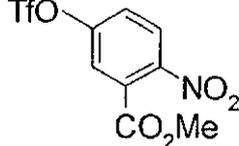
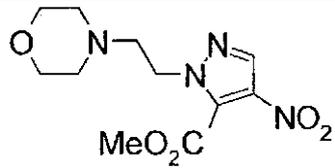
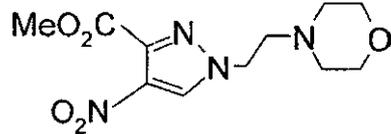
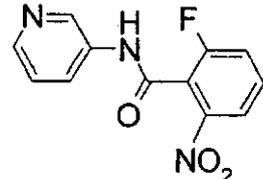
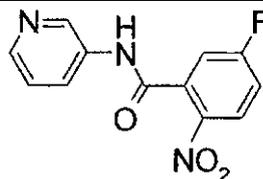
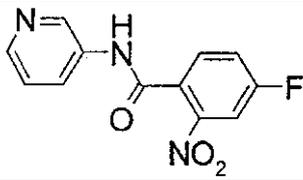
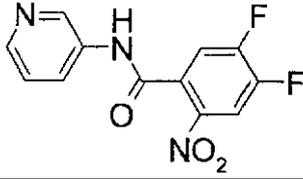
Prep.	Estr.	Sin. (Sal) Dat
74		P30→P66 (2HCl) MS(ESI) m/z: 167([M+H] <sup>+</sup> )
75		P14 MS(EI) m/z: 258([M] <sup>+</sup> )
14		P14 MS(ESI) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )
26		P26 MS(ESI) m/z: 193([M+H] <sup>+</sup> )
48		P48 MS(ESI) m/z: 201([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 5]

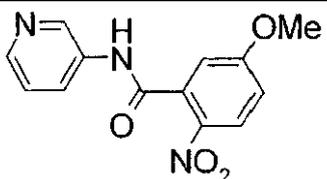
34		P34 (2HCl) MS(ESI) m/z: 194([M+H] <sup>+</sup> )
76		P48 MS(ESI) m/z: 235([M+H] <sup>+</sup> )
51		P51 MS(ESI) m/z: 271 ([M+H] <sup>+</sup> )
77		P51 MS(EI) m/z: 270([M] <sup>+</sup> )
23		P23 MS(ESI) m/z: 191([M-H] <sup>-</sup> )
59		P59 MS(ESI) m/z: 238([M+H] <sup>+</sup> )

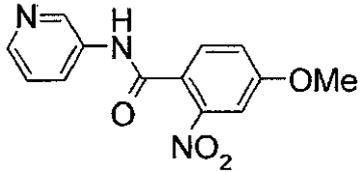
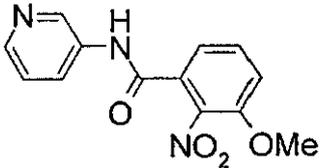
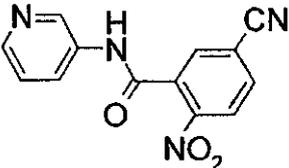
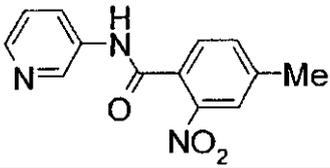
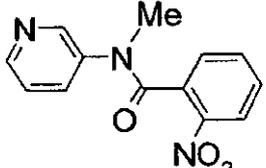
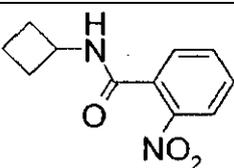
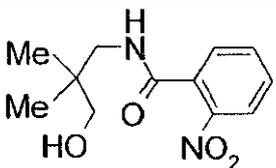
64		P64 MS(FAB) m/z: 279([M+H] <sup>+</sup> )
49		P49 MS(Cl) m/z: 308([M+H] <sup>+</sup> )
50		P50 MS(ESI) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 6]

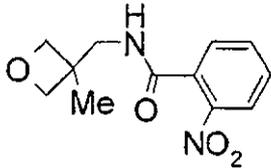
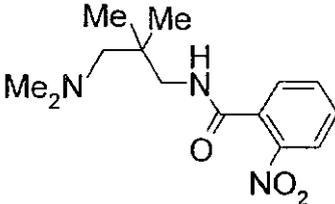
12		P12 MS(FAB) m/z: 226([M+H] <sup>+</sup> )
52		P52 MS(ESI) m/z: 330([M+H] <sup>+</sup> )
35		P35 MS(ESI) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )
36		P36 MS(ESI) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )
61		P61 MS(API) m/z: 262([M+H] <sup>+</sup> )
78		P61 MS(ESI) m/z: 260([M-H] <sup>-</sup> )
79		P61 MS(ESI) m/z: 260([M-H] <sup>-</sup> )
80		P61 MS(ESI) m/z: 280([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 7]

81		P61 MS(API) m/z: 274([M+H] <sup>+</sup> )
----	---	--

82		P61 MS(API) m/z: 274([M+H] <sup>+</sup> )
83		P61 MS(ESI) m/z: 272([M-H] <sup>-</sup> )
84		P61 MS(ESI) m/z: 267([M-H] <sup>-</sup> )
85		P61 MS(FAB) m/z: 256([M-H] <sup>-</sup> )
86		P61 MS(ESI) m/z: 258([M+H] <sup>+</sup> )
87		P61 MS(ESI) m/z: 221 ([M+H] <sup>+</sup> )
88		P61 MS(ESI) m/z: 251([M-H] <sup>-</sup> )

[Tabla 8]

62		P62 MS(ESI) m/z: 249([M-H] <sup>-</sup> )
89		P61 MS(ESI) m/z: 280([M+H] <sup>+</sup> )

90		P61 MS(FAB) m/z: 307([M+H]+)
91		P51 MS(ESI) m/z: 291([M-H]-)
92		P62 MS(API) m/z: 290([M-H]-)
6		P6 MS(ESI) m/z: 274([M+H]+)
93		P62 MS(ESI) m/z: 265([M+H]+)
94		P62 MS(FAB) m/z: 269([M+H]+)
95		P62 MS(ESI) m/z: 269([M+H]+)

[Tabla 9]

96		P61 MS(ESI) m/z: 283([M-H]-)
97		P62 MS(FAB) m/z: 281([M+H]+)
98		P62 MS(FAB) m/z: 281([M+H]+)

99		P61 MS(ESI) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )
24		P24 MS(FAB) m/z: 343([M+H] <sup>+</sup> )
100		P61 MS(FAB) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )
101		P62 MS(ESI) m/z: 354([M+H] <sup>+</sup> )
102		P62 MS(ESI) m/z: 354([M+H] <sup>+</sup> )

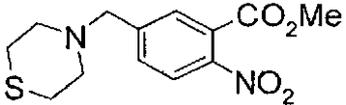
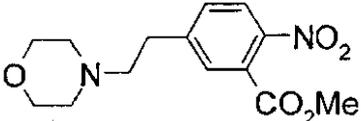
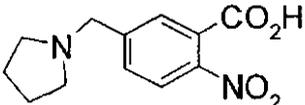
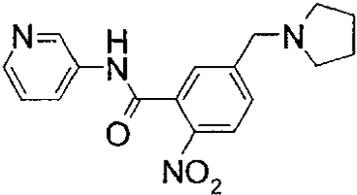
[Tabla 10]

103		P2 MS(FAB) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )
104		P2 MS(FAB) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
105		P2 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )
106		P2 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )

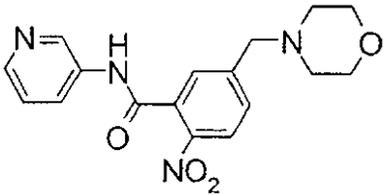
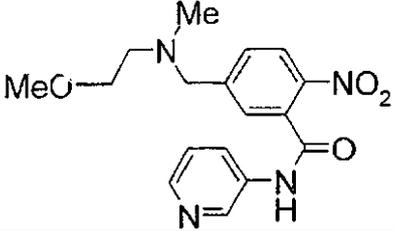
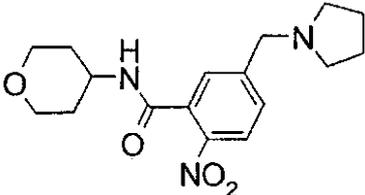
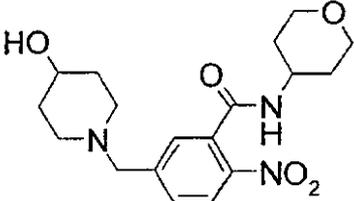
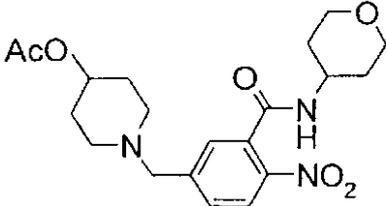
107		P2 MS(ESI) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
2		P2 MS(FAB) m/z: 281([M+H] <sup>+</sup> )
108		P2 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )
109		P2 MS(FAB) m/z: 294([M+H] <sup>+</sup> )
110		P2 MS(ESI) m/z: 322([M+H] <sup>+</sup> )
111		P2 MS(FAB) m/z: 294([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 11]

112		P2 MS(ESI) m/z: 283([M+H] <sup>+</sup> )
113		P62 MS(FAB) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
114		P62 MS(ESI) m/z: 308([M+H] <sup>+</sup> )
115		P2 MS(FAB) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
116		P2 MS(ESI) m/z: 293([M+H] <sup>+</sup> )

117		P2 MS(ESI) m/z: 297([M+H] <sup>+</sup> )
38		P38 MS(FAB) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
118		P51 MS(ESI) m/z: 251 ([M+H] <sup>+</sup> )
119		P62 MS(ESI) m/z: 327([M+H] <sup>+</sup> )

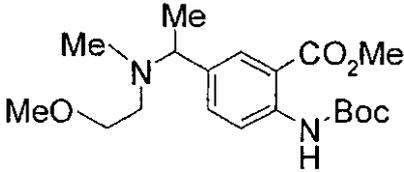
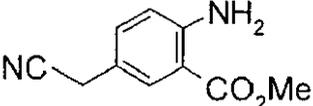
[Tabla 12]

120		P51→P62 MS(ESI) m/z: 343([M+H] <sup>+</sup> )
121		P62 MS(ESI) m/z: 345([M+H] <sup>+</sup> )
122		P62 MS(ESI) m/z: 334([M+H] <sup>+</sup> )
123		P51→P62 MS(ESI) m/z: 364([M+H] <sup>+</sup> )
1		P1 MS(ESI) m/z: 406([M+H] <sup>+</sup> )

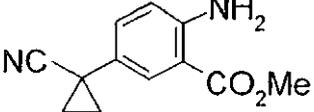
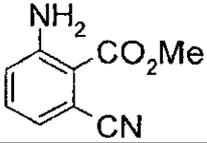
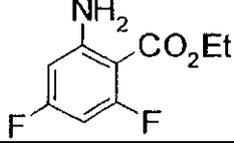
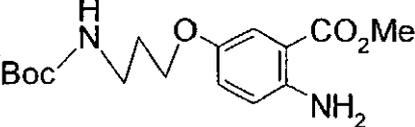
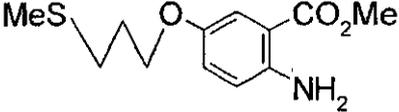
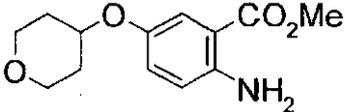
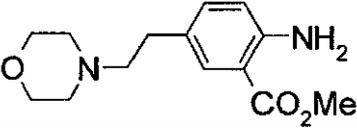
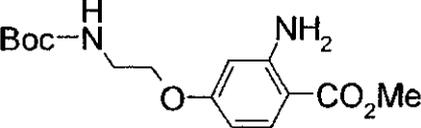
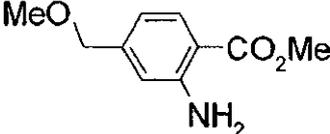
124		P51→P62 MS(ESI) m/z: 363([M+H]⁺)
125		P51→P62 MS(ESI) m/z: 391([M+H]⁺)

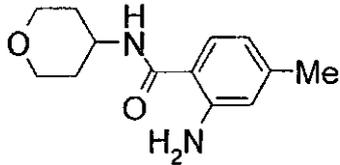
[Tabla 13]

126		P51→P62 MS(FAB) m/z: 363([M+H]⁺)
127		P51→P62 MS(ESI) m/z: 352([M+H]⁺)
128		P51→P62 MS(FAB) m/z: 364([M+H]⁺)
129		P51→P62 MS(ESI) m/z: 377([M+H]⁺)
4		P4 MS(FAB) m/z: 278([M-H]⁻)
130		P24→P2 MS(ESI) m/z: 365([M+H]⁺)

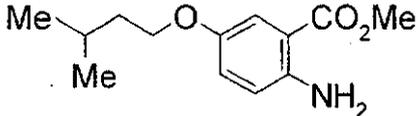
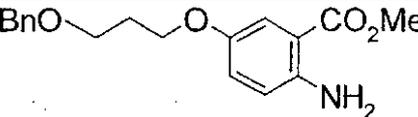
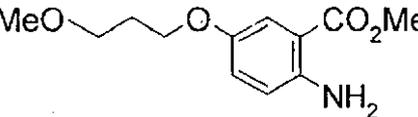
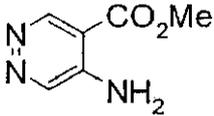
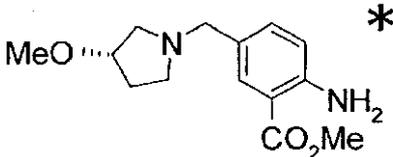
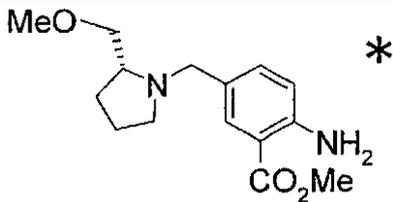
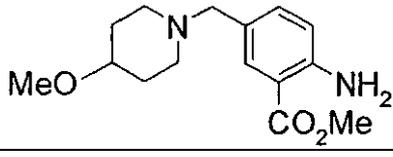
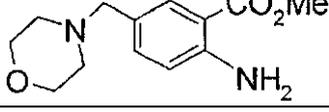
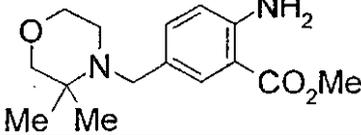
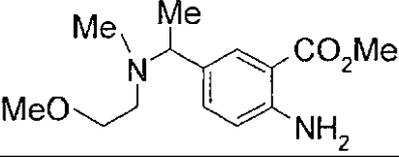
131		P24→P2 MS(FAB) m/z: 367([M+H] <sup>+</sup> )
132		P7 MS(ESI) m/z: 191([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 14]

7		P7 MS(ESI) m/z: 217([M+H] <sup>+</sup> )
133		P13 MS(EI) m/z: 176([M] <sup>+</sup> )
11		P11 MS(EI) m/z: 201 ([M] <sup>+</sup> )
63		P63 MS(ESI) m/z: 325([M+H] <sup>+</sup> )
134		P63 MS(FAB) m/z: 256([M+H] <sup>+</sup> )
135		P63 MS(FAB) m/z: 252([M+H] <sup>+</sup> )
136		P13 MS(FAB) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )
137		P63→P13 MS(ESI) m/z: 311([M+H] <sup>+</sup> )
138		P13 MS(EI) m/z: 195([M] <sup>+</sup> )

139		P13 MS(ESI) m/z: 235([M+H] <sup>+</sup> )
-----	---	--

[Tabla 15]

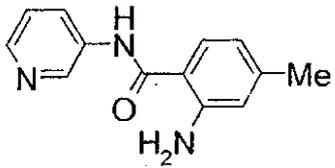
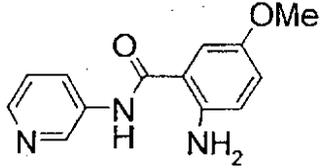
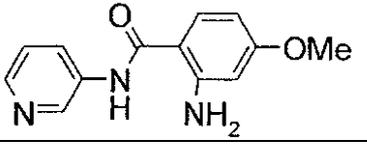
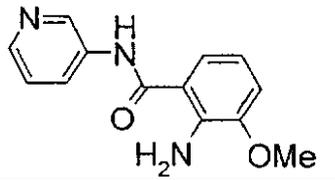
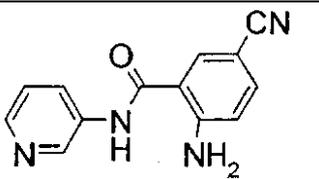
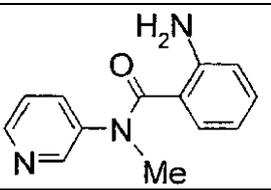
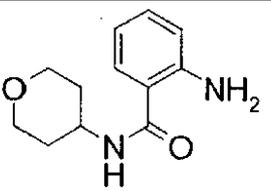
140		P63 MS(FAB) m/z: 238([M+H] <sup>+</sup> )
141		P63 MS(FAB) m/z: 316([M+H] <sup>+</sup> )
142		P63 MS(FAB) m/z: 240([M+H] <sup>+</sup> )
143		P11 MS(ESI) m/z: 154([M+H] <sup>+</sup> )
144		P13 MS(EI) m/z: 264([M] <sup>+</sup> )
145		P13 MS(ESI) m/z: 279([M+H] <sup>+</sup> )
146		P13 MS(ESI) m/z: 279([M+H] <sup>+</sup> )
13		P13 MS(FAB) m/z: 251([M+H] <sup>+</sup> )
147		P13 MS(ESI) m/z: 279([M+H] <sup>+</sup> )
148		P65 MS(FAB) m/z: 267([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 16]

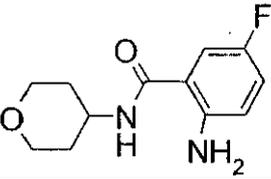
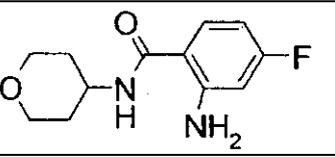
21		P21 MS(ESI) m/z: 249([M+H]+)
149		P65 MS(FAB) m/z: 265([M+H]+)
150		P13 MS(EI) m/z: 264([M]+)
151		P13 MS(FAB) m/z: 263([M+H]+)
152		P13 MS(FAB) m/z: 267([M+H]+)
153		P32 MS(ESI) m/z: 236([M-H]-)
32		P32 MS(API) m/z: 230([M-H]-)
154		P32 MS(ESI) m/z: 230([M-H]-)
155		P32 MS(ESI) m/z: 230([M-H]-)

[Tabla 17]

156		P32 MS(ESI) m/z: 250([M+H]+)
-----	--	---------------------------------

157		P13 MS(FAB) m/z: 228([M+H] <sup>+</sup> )
158		P32 MS(API) m/z: 244([M+H] <sup>+</sup> )
159		P32 MS(ESI) m/z: 242([M-H] <sup>-</sup> )
160		P32 MS(ESI) m/z: 242([M-H] <sup>-</sup> )
161		P32 MS(ESI) m/z: 239([M+H] <sup>+</sup> )
162		P32 MS(ESI) m/z: 228([M+H] <sup>+</sup> )
15		P15 MS(EI) m/z: 220([M] <sup>+</sup> )

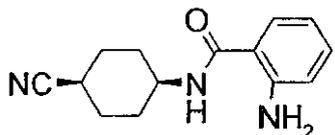
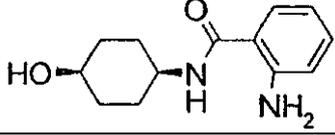
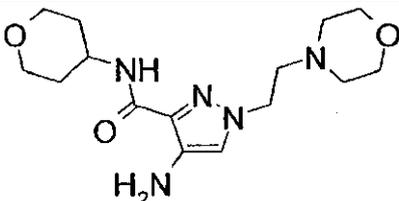
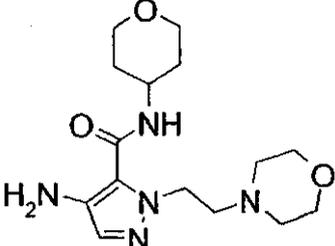
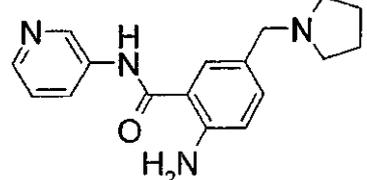
[Tabla 18]

163		P13 MS(ESI) m/z: 240([M+2H] <sup>+</sup> )
164		P13 MS(ESI) m/z: 240([M+2H] <sup>+</sup> )

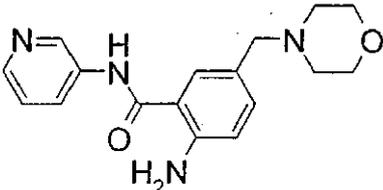
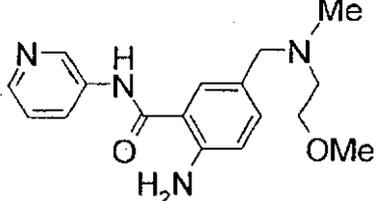
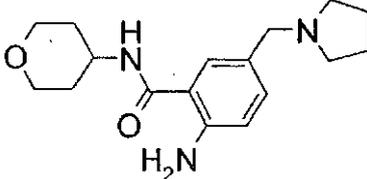
165		P13 MS(FAB) m/z: 255([M+H] <sup>+</sup> )
166		P13 MS(ESI) m/z: 252([M+2H] <sup>+</sup> )
167		P13 MS(ESI) m/z: 252([M+2H] <sup>+</sup> )
168		P51→P62→P13 MS(FAB) m/z: 318([M+H] <sup>+</sup> )
169		P13 MS(ESI) m/z: 191([M+H] <sup>+</sup> )
170		P32 MS(ESI) m/z: 219([M-H] <sup>-</sup> )
171		P32 MS(ESI) m/z: 223([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 19]

172		P32 MS(ESI) m/z: 250([M+H] <sup>+</sup> )
173		P13 MS(ESI) m/z: 277([M+H] <sup>+</sup> )
174		P32 (HCl) MS(ESI) m/z: 262([M+H] <sup>+</sup> )

175		P32 MS(ESI) m/z: 244([M+H] <sup>+</sup> )
176		P32 MS(ESI) m/z: 233([M-H] <sup>-</sup> )
177		P32 MS(ESI) m/z: 324([M+H] <sup>+</sup> )
178		P32 MS(ESI) m/z: 324([M+H] <sup>+</sup> )
179		P13 MS(ESI) m/z: 297([M+H] <sup>+</sup> )

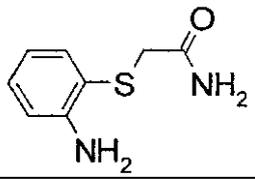
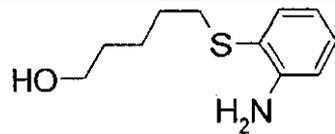
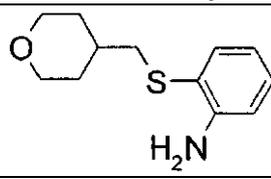
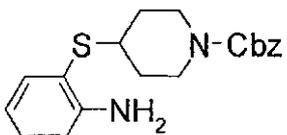
[Tabla 20]

180		P13 MS(ESI) m/z: 313([M+H] <sup>+</sup> )
181		P13 MS(ESI) m/z: 315([M+H] <sup>+</sup> )
182		P13 MS(ESI) m/z: 304([M+H] <sup>+</sup> )

183		P13 MS(FAB) m/z: 376([M+H]+)
184		P13 MS(ESI) m/z: 333([M+H]+)
185		P13 MS(ESI) m/z: 361 ([M+H]+)
186		P13 MS(FAB) m/z: 333([M+H]+)

[Tabla 21]

187		P13 MS(ESI) m/z: 322([M+H]+)
188		P13 MS(ESI) m/z: 334([M+H]+)
189		P13 MS(ESI) m/z: 347([M+H]+)
40		P40 MS(FAB) m/z: 213([M+H]+)

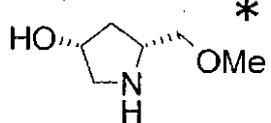
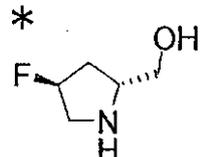
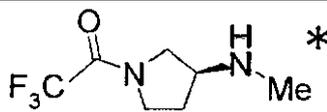
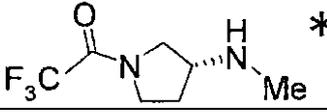
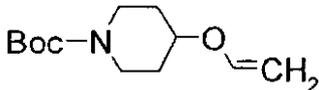
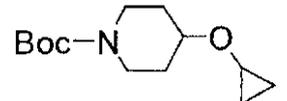
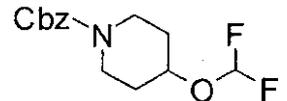
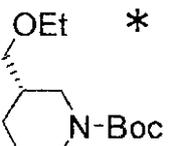
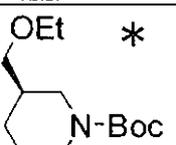
190	 <p>Chemical structure of 2-(3-aminophenyl)ethylamine: A benzene ring with an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 3-position is connected via a methylene group to a sulfur atom, which is further connected to another methylene group and an amino group (-NH<sub>2</sub>).</p>	P32 MS(FAB) m/z: 183([M+H] <sup>+</sup> )
44	 <p>Chemical structure of 1-(3-aminophenyl)propan-1-ol: A benzene ring with an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 3-position is connected via a sulfur atom to a propyl chain that ends in a hydroxyl group (-OH).</p>	P44 MS(EI) m/z: 211([M] <sup>+</sup> )
191	 <p>Chemical structure of 1-(3-aminophenyl)pyrrolidine: A benzene ring with an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 3-position is connected via a sulfur atom to the 1-position of a pyrrolidine ring.</p>	P43 MS(ESI) m/z: 224([M+H] <sup>+</sup> )
192	 <p>Chemical structure of 1-(3-aminophenyl)pyrrolidine N-Cbz: A benzene ring with an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the 3-position is connected via a sulfur atom to the 1-position of a pyrrolidine ring. The nitrogen atom of the pyrrolidine ring is substituted with a Cbz (carboxybenzyl) group.</p>	P43 MS(FAB) m/z: 343([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 22]

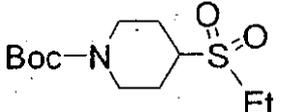
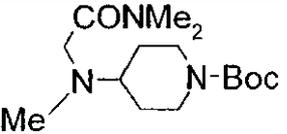
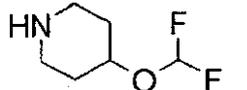
193		P47 MS(ESI) m/z: 294([M+H] <sup>+</sup> )
47		P47 MS(ESI) m/z: 285([M-H] <sup>-</sup> )
194		P32 MS(ESI) m/z: 264([M+H] <sup>+</sup> )
195		P32 MS(ESI) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
41		P41 MS(ESI) m/z: 216([M+H] <sup>+</sup> )
196		P20 MS(FAB) m/z: 260([M+H] <sup>+</sup> )
18		P18 MS(FAB) m/z: 232([M+H] <sup>+</sup> )
197		P20 MS(FAB) m/z: 346([M+H] <sup>+</sup> )
198		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 116([M+H] <sup>+</sup> )

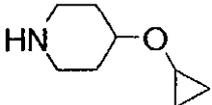
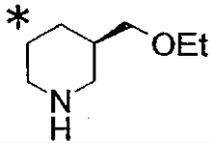
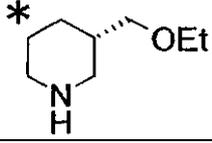
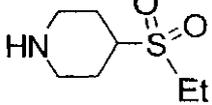
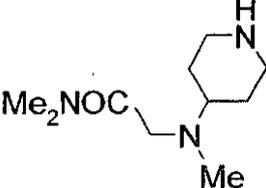
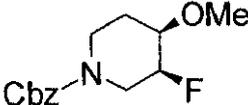
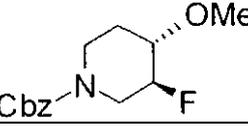
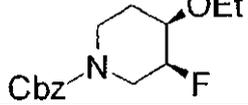
[Tabla 23]

199		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 132([M+H] <sup>+</sup> )
-----	--	--

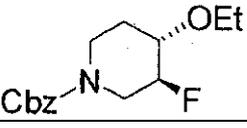
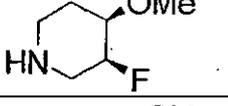
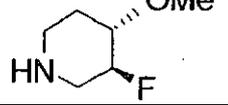
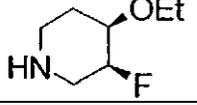
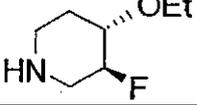
200		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 132([M+H] <sup>+</sup> )
201		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 120([M+H] <sup>+</sup> )
202		P41→P65 (HCl) MS(FAB) m/z: 197([M+H] <sup>+</sup> )
203		P41→P65 (HCl) MS(EI) m/z: 196([M] <sup>+</sup> )
31		P31 MS(EI) m/z: 227([M] <sup>+</sup> )
8		P8 MS(FAB) m/z: 242([M+H] <sup>+</sup> )
28		P28 MS(ESI) m/z: 286([M+H] <sup>+</sup> )
204		P41 MS(ESI) m/z: 244([M+H] <sup>+</sup> )
205		P41 MS(EI) m/z: 243([M] <sup>+</sup> )
43		P43 MS(EI) m/z: 245([M] <sup>+</sup> )

[Tabla 24]

19		P19 MS(FAB) m/z: 278([M+H] <sup>+</sup> )
206		P2 MS(ESI) m/z: 300([M+H] <sup>+</sup> )
33		P33 MS(ESI) m/z: 152([M+H] <sup>+</sup> )

207		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 142([M+H] <sup>+</sup> )
208		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 144([M+H] <sup>+</sup> )
209		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 144([M+H] <sup>+</sup> )
65		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 178([M+H] <sup>+</sup> )
210		P65 (2HCl) MS(ESI) m/z: 200([M+H] <sup>+</sup> )
211		P41 MS(ESI) m/z: 290([M+Na] <sup>+</sup> )
212		P41 MS(ESI) m/z: 290([M+Na] <sup>+</sup> )
213		P41 MS(ESI) m/z: 304([M+Na] <sup>+</sup> )

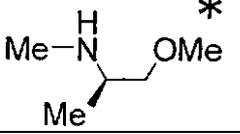
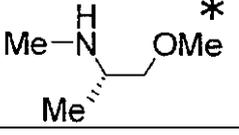
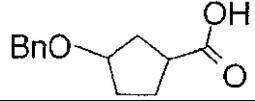
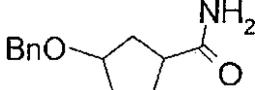
[Tabla 25]

214		P41 MS(ESI) m/z: 304([M+Na] <sup>+</sup> )
215		P33 (HCl) MS(ESI) m/z: 134([M+H] <sup>+</sup> )
216		P33 (HCl) MS(ESI) m/z: 134([M+H] <sup>+</sup> )
217		P33 (HCl) MS(ESI) m/z: 148([M+H] <sup>+</sup> )
218		P33 (HCl) MS(ESI) m/z: 148([M+H] <sup>+</sup> )

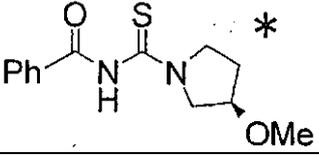
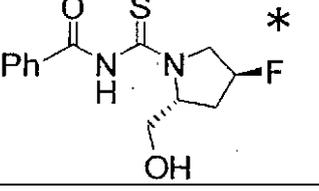
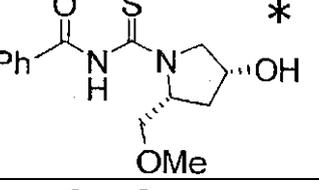
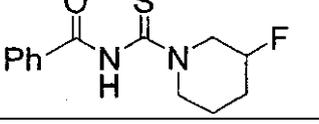
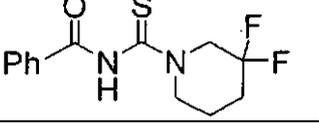
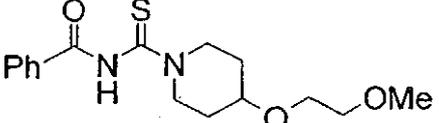
39		P39 MS(ESI) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )
219		P33 MS(ESI) m/z: 198([M+H] <sup>+</sup> )
29		P29 MS(ESI) m/z: 254([M+H-C4H9] <sup>+</sup> )
220		P39 MS(ESI) m/z: 291([M+H] <sup>+</sup> )
221		P65 (2HCl) MS(ESI) m/z: 191 ([M+H] <sup>+</sup> )
222		P39 MS(Cl) m/z: 294([M+H] <sup>+</sup> )

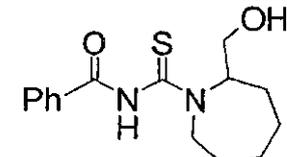
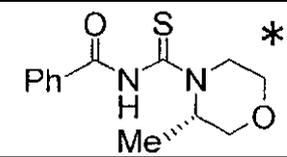
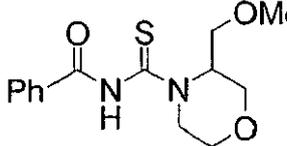
[Tabla 26]

223		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 194([M+H] <sup>+</sup> )
224		P33 MS(ESI) m/z: 120([M+H] <sup>+</sup> )
20		P20 MS(Cl) m/z: 190([M+H] <sup>+</sup> )
25		P25 MS(Cl) m/z: 162([M+H] <sup>+</sup> )
225		P20 MS(FAB) m/z: 232([M+H] <sup>+</sup> )
226		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 132([M+H] <sup>+</sup> )

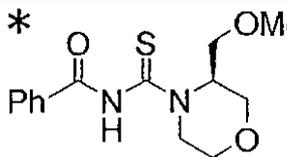
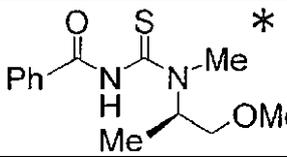
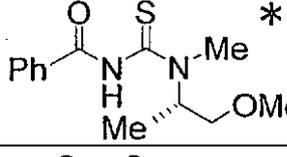
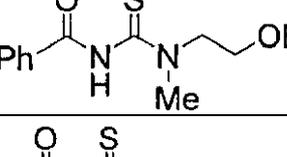
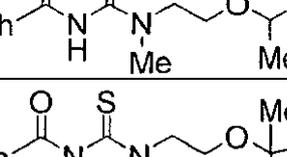
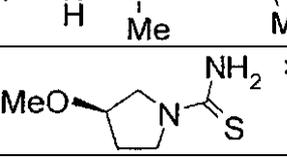
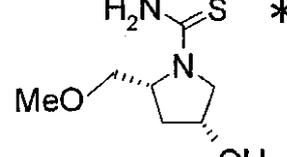
16		P16 (HCl) MS(FAB) m/z: 104([M+H] <sup>+</sup> )
227		P16 (HCl) MS(FAB) m/z: 104([M+H] <sup>+</sup> )
27		P27 MS(ESI) m/z: 311 ([M+H] <sup>+</sup> )
228		P51 MS(ESI) m/z: 219([M-H] <sup>-</sup> )
229		P61 MS(ESI) m/z: 220([M+H] <sup>+</sup> )

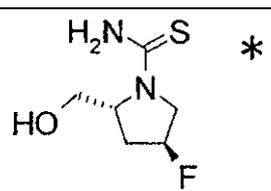
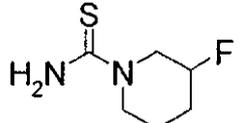
[Tabla 27]

230		P5 MS(ESI) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )
231		P5 MS(ESI) m/z: 281 ([M-H] <sup>-</sup> )
232		P5 MS(ESI) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
5		P5 MS(ESI) m/z: 265([M-H] <sup>-</sup> )
233		P5 MS(ESI) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )
234		P5 MS(ESI) m/z: 323([M+H] <sup>+</sup> )

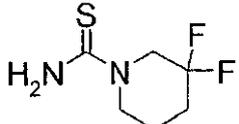
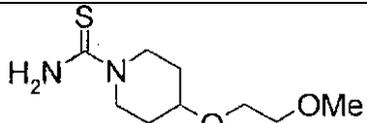
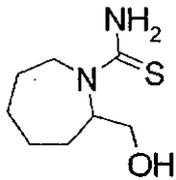
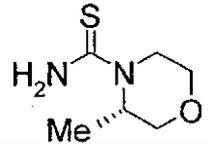
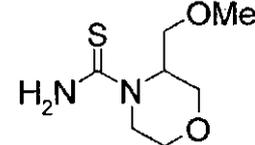
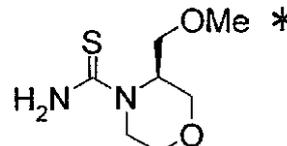
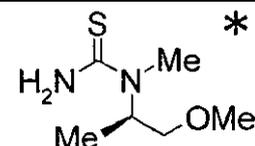
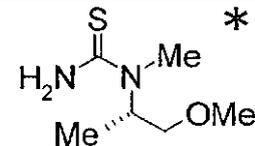
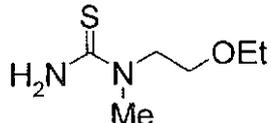
235		P5 MS(ESI) m/z: 293([M+H] <sup>+</sup> )
236		P5 MS(FAB) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )
237		P5 MS(ESI) m/z: 293([M-H] <sup>-</sup> )

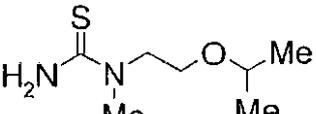
[Tabla 28]

238		P5 MS(FAB) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
239		P5 MS(FAB) m/z: 267([M+H] <sup>+</sup> )
240		P5 MS(FAB) m/z: 267([M+H] <sup>+</sup> )
241		P5 MS(ESI) m/z: 267([M+H] <sup>+</sup> )
242		P5 MS(ESI) m/z: 281([M+H] <sup>+</sup> )
243		P5 MS(ESI) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
244		P55 MS(ESI) m/z: 161([M+H] <sup>+</sup> )
245		P55 MS(ESI) m/z: 191([M+H] <sup>+</sup> )

246		P55 MS(ESI) m/z: 177([M-H]-)
55		P55 MS(ESI) m/z: 163([M+H] +)

[Tabla 29]

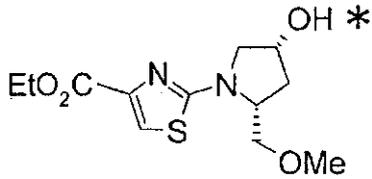
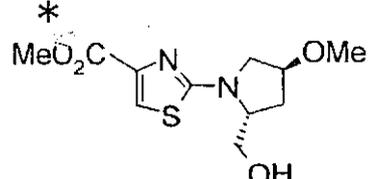
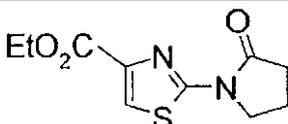
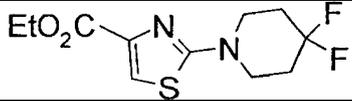
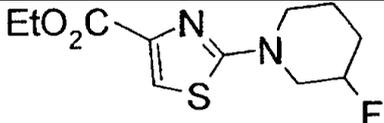
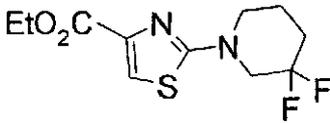
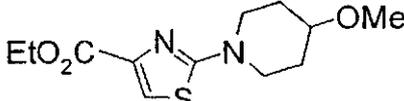
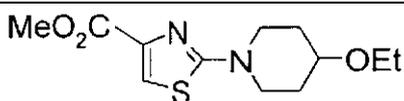
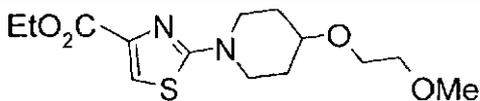
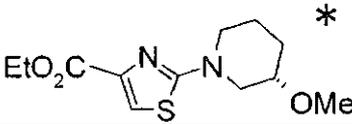
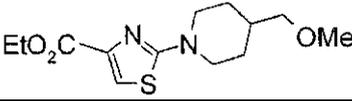
247		P55 MS(ESI) m/z: 181([M+H] +)
248		P55 MS(ESI) m/z: 219([M+H] +)
249		P55 MS(ESI) m/z: 189([M+H] +)
250		P55 MS(FAB) m/z: 161([M+H] +)
251		P55 MS(API) m/z: 191([M+H] +)
252		P55 MS(EI) m/z: 190([M] +)
253		P55 MS(FAB) m/z: 163([M+H] +)
254		P55 MS(FAB) m/z: 163([M+H] +)
255		P55 MS(API) m/z: 161([M-H] -)

256	 <p>The chemical structure shows a central nitrogen atom bonded to a methyl group (Me) and a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is also bonded to an amino group (H<sub>2</sub>N). The nitrogen atom is further bonded to a 2-(2-methylpropan-2-yl)oxyethyl chain, which consists of a two-carbon ethyl chain attached to an oxygen atom, which is in turn bonded to a quaternary carbon atom bonded to three methyl groups (Me).</p>	P55 MS(ESI) m/z: 177([M+H] <sup>+</sup> )
-----	---	--

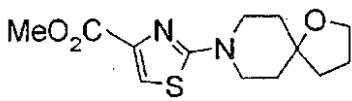
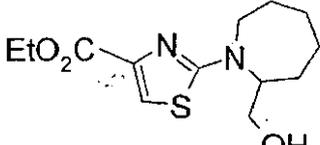
[Tabla 30]

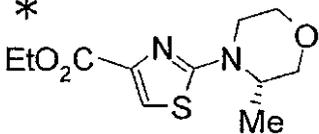
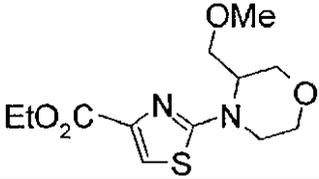
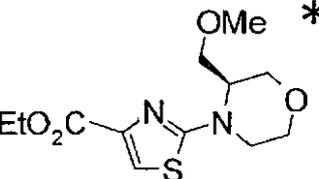
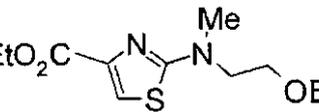
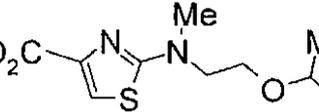
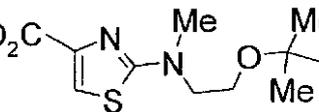
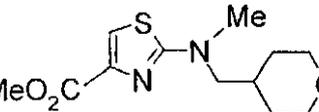
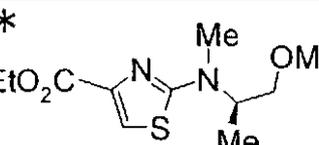
257		P55 MS(ESI) m/z: 191 ([M+H] <sup>+</sup> )
258		P17 MS(FAB) m/z: 220([M+H] <sup>+</sup> )
17		P17 MS(ESI) m/z: 236([M+H] <sup>+</sup> )
259		P5→P55 MS(ESI) m/z: 149([M+H] <sup>+</sup> )
260		P54 MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )
261		P54 MS(ESI) m/z: 249([M+H] <sup>+</sup> )
262		P54 MS(ESI) m/z: 245([M+H] <sup>+</sup> )
263		P54 MS(ESI) m/z: 241([M+H] <sup>+</sup> )
264		P54 MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )
265		P53 MS(API) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
266		P53 MS(ESI) m/z: 275([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 31]

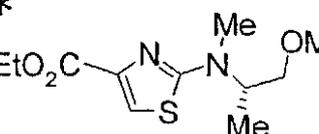
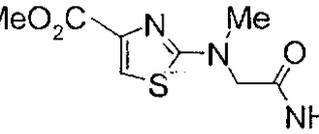
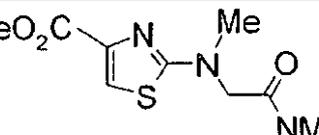
267		P53 MS(ESI) m/z: 287([M+H] <sup>+</sup> )
268		P54 MS(ESI) m/z: 273([M+H] <sup>+</sup> )
9		P9 MS(ESI) m/z: 241([M+H] <sup>+</sup> )
269		P53 MS(API) m/z: 277([M+H] <sup>+</sup> )
53		P53 MS(API) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
270		P53 MS(API) m/z: 277([M+H] <sup>+</sup> )
271		P54 MS(API) m/z: 271([M+H] <sup>+</sup> )
272		P54 MS(API) m/z: 271 ([M+H] <sup>+</sup> )
273		P53 MS(ESI) m/z: 315([M+H] <sup>+</sup> )
274		P54 MS(EI) m/z: 270([M] <sup>+</sup> )
275		P54 MS(API) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 32]

276		P54 MS(ESI) m/z: 283([M+H] <sup>+</sup> )
277		P53 MS(ESI) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )

278		P53 MS(FAB) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
279		P53 MS(ESI) m/z: 287([M+H] <sup>+</sup> )
280		P53 MS(FAB) m/z: 287([M+H] <sup>+</sup> )
281		P53 MS(API) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
282		P53 MS(API) m/z: 273([M+H] <sup>+</sup> )
283		P53 MS(ESI) m/z: 287([M+H] <sup>+</sup> )
284		P54 MS(ESI) m/z: 271([M+H] <sup>+</sup> )
285		P53 MS(FAB) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 33]

286		P53 MS(EI) m/z: 258([M] <sup>+</sup> )
287		P54 MS(FAB) m/z: 230([M+H] <sup>+</sup> )
288		P54 MS(FAB) m/z: 258([M+H] <sup>+</sup> )

289		P54 MS(Cl) m/z: 244([M+H]⁺)
290		P25 MS(EI) m/z: 244([M]⁺)
37		P37 MS(API) m/z: 255([M+H]⁺)
291		P37 MS(ESI) m/z: 283([M+H]⁺)
22		P22 MS(ESI) m/z: 297([M+H]⁺)
42		P42 MS(FAB) m/z: 342([M+H]⁺)
292		P53 MS(FAB) m/z: 316([M+H]⁺)
293		P54 MS(API) m/z: 320([M+H]⁺)

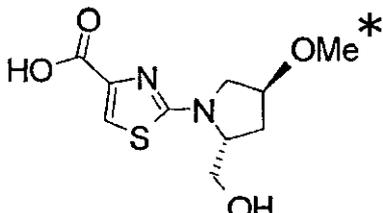
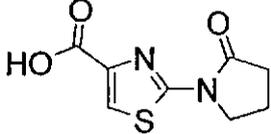
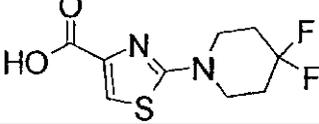
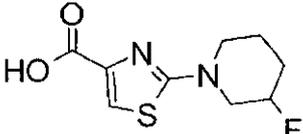
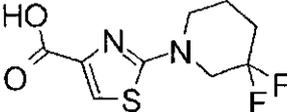
[Tabla 34]

54		P54 MS(ESI) m/z: 321 ([M+H]⁺)
294		P53 MS(ESI) m/z: 332([M+H]⁺)
295		P53 MS(ESI) m/z: 332([M+H]⁺)
296		P54 MS(ESI) m/z: 257([M+H]⁺)

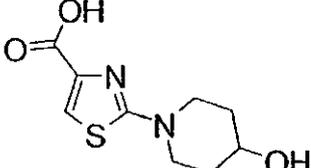
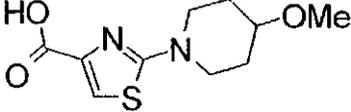
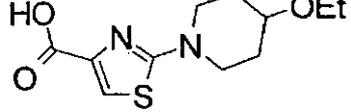
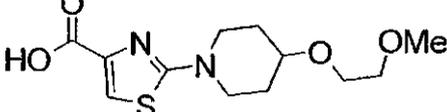
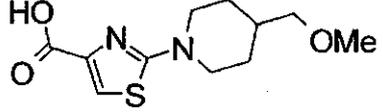
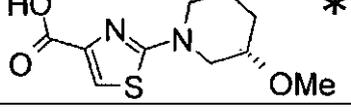
297		P5→P55→P53 MS(API) m/z: 261([M+H] <sup>+</sup> )
298		P19 MS(API) m/z: 293([M+H] <sup>+</sup> )
299		P5→P55→P53 MS(API) m/z: 273([M+H] <sup>+</sup> )
300		P3 MS(ESI) m/z: 215([M+H] <sup>+</sup> )
301		P3 MS(ESI) m/z: 221 ([M+H] <sup>+</sup> )
302		P3 MS(ESI) m/z: 213([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 35]

303		P3 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )
304		P3 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )
305		P3 MS(ESI) m/z: 247([M+H] <sup>+</sup> )
306		P3 MS(ESI) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )

307		P3 MS(ESI) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
308		P3 MS(ESI) m/z: 213([M+H] <sup>+</sup> )
309		P3 MS(ESI) m/z: 249([M+H] <sup>+</sup> )
310		P3 MS(ESI) m/z: 231([M+H] <sup>+</sup> )
311		P3 MS(ESI) m/z: 249([M+H] <sup>+</sup> )

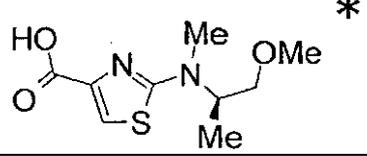
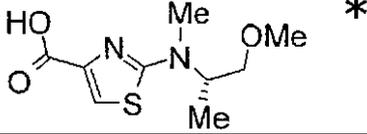
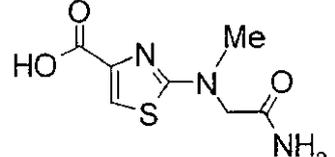
[Tabla 36]

312		P3 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )
313		P3 MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )
314		P3 MS(ESI) m/z: 255([M-H] <sup>-</sup> )
315		P3 MS(ESI) m/z: 287([M+H] <sup>+</sup> )
316		P3 MS(ESI) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
317		P3 MS(FAB) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )

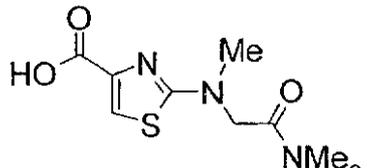
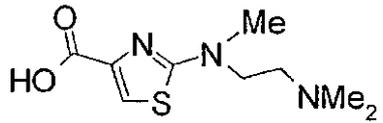
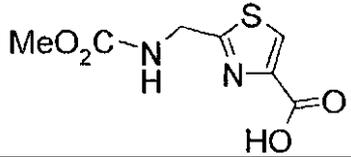
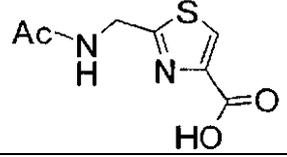
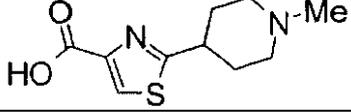
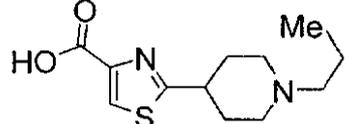
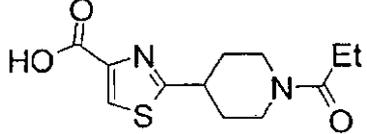
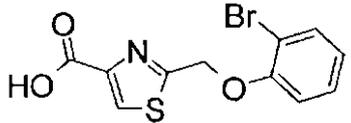
318		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 269([M+H] <sup>+</sup> )
319		P3 MS(ESI) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
320		P3 MS(ESI) m/z: 215([M+H] <sup>+</sup> )
321		P3 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )

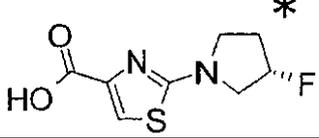
[Tabla 37]

322		P3 MS(ESI) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
323		P3 MS(FAB) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
324		P3 MS(API) m/z: 231([M+H] <sup>+</sup> )
325		P3 MS(ESI) m/z: 245([M+H] <sup>+</sup> )
326		P3 MS(ESI) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
327		P3 MS(ESI) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )

328		P3 MS(FAB) m/z: 231 ([M+H] <sup>+</sup> )
329		P3 MS(EI) m/z: 230 ([M] <sup>+</sup> )
330		P3 MS(FAB) m/z: 216 ([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 38]

331		P3 MS(FAB) m/z: 242 ([M-H] <sup>-</sup> )
332		P3 MS(ESI) m/z: 230 ([M+H] <sup>+</sup> )
333		P3 MS(FAB) m/z: 217 ([M+H] <sup>+</sup> )
334		P3 MS(FAB) m/z: 199 ([M-H] <sup>-</sup> )
335		P3 MS(ESI) m/z: 227 ([M+H] <sup>+</sup> )
336		P3 MS(ESI) m/z: 255 ([M+H] <sup>+</sup> )
337		P3 MS(ESI) m/z: 269 ([M+H] <sup>+</sup> )
338		P3 MS(FAB) m/z: 314 ([M+H] <sup>+</sup> )

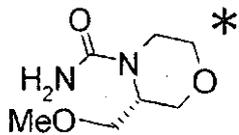
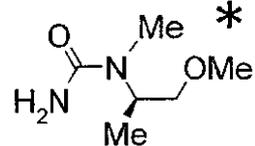
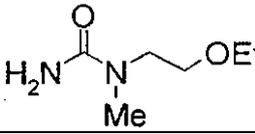
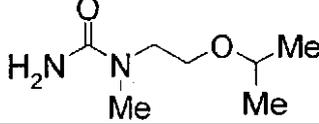
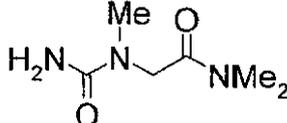
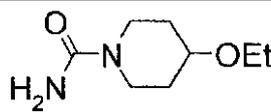
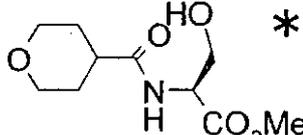
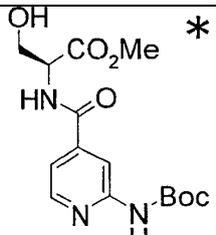
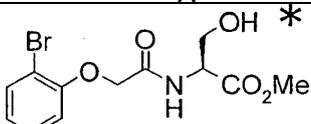
339		P3 MS(FAB) m/z: 288([M+H] <sup>+</sup> )
340		P3 MS(ESI) m/z: 217([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 39]

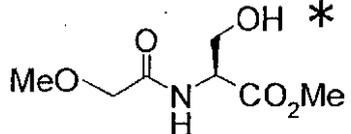
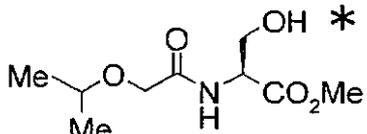
341		P3 MS(ESI) m/z: 306([M+H] <sup>+</sup> )
3		P3 MS(ESI) m/z: 307([M+H] <sup>+</sup> )
342		P3 MS(ESI) m/z: 304([M+H] <sup>+</sup> )
343		P3 MS(ESI) m/z: 304([M+H] <sup>+</sup> )
344		P3 MS(EI) m/z: 228([M] <sup>+</sup> )
345		P3 MS(ESI) m/z: 263([M-H] <sup>-</sup> )
346		P53→P3 MS(ESI) m/z: 217([M+H] <sup>+</sup> )
347		P3 MS(API) m/z: 245([M+H] <sup>+</sup> )
56		P56 MS(FAB) m/z: 131([M+H] <sup>+</sup> )
348		P56 MS(ESI) m/z: 165([M+H] <sup>+</sup> )

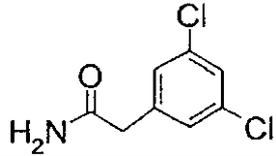
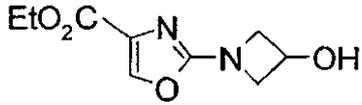
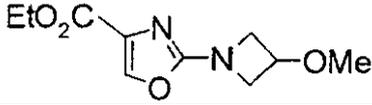
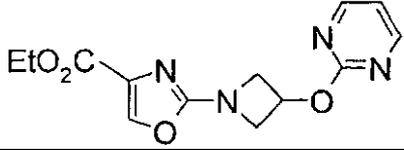
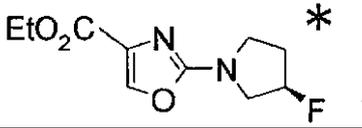
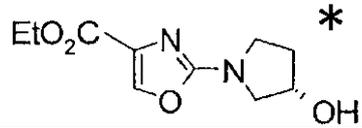
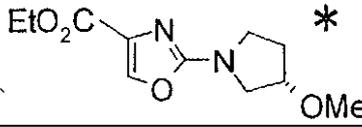
[Tabla 40]

349		P56 MS(ESI) m/z: 199([M+H] <sup>+</sup> )
-----	--	--

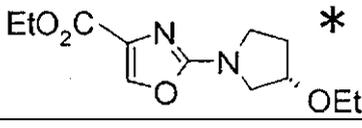
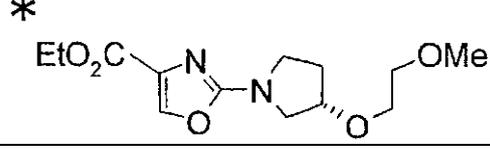
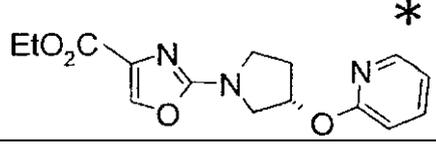
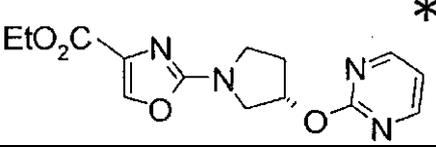
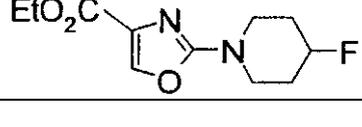
350		P56 MS(FAB) m/z: 175([M+H] <sup>+</sup> )
351		P56 MS(FAB) m/z: 147([M+H] <sup>+</sup> )
352		P56 MS(ESI) m/z: 147([M+H] <sup>+</sup> )
353		P56 MS(ESI) m/z: 161([M+H] <sup>+</sup> )
354		P56 MS(EI) m/z: 159([M] <sup>+</sup> )
355		P56 MS(ESI) m/z: 173([M+H] <sup>+</sup> )
356		P46 MS(ESI) m/z: 232([M+H] <sup>+</sup> )
46		P46 MS(FAB) m/z: 340([M+H] <sup>+</sup> )
357		P46 MS(FAB) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 41]

358		P46 MS(FAB) m/z: 192([M+H] <sup>+</sup> )
359		P46 MS(FAB) m/z: 220([M+H] <sup>+</sup> )

360		P61 MS(EI) m/z: 203([M] <sup>+</sup> )
361		P56→P58 MS(ESI) m/z: 213([M+H] <sup>+</sup> )
362		P58 MS(EI) m/z: 226([M] <sup>+</sup> )
363		P39 MS(ESI) m/z: 291 ([M+H] <sup>+</sup> )
10		P10 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )
364		P56→P58 MS(ESI) m/z: 227([M+H] <sup>+</sup> )
365		P56→P58 MS(FAB) m/z: 241 ([M+H] <sup>+</sup> )

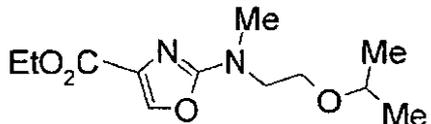
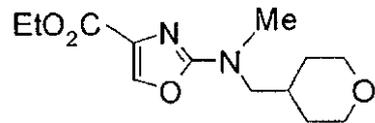
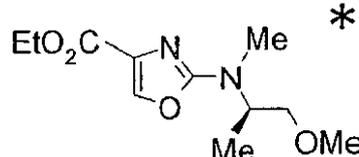
[Table42]

366		P41 MS(ESI) m/z: 225([M+H] <sup>+</sup> )
367		P41 MS(ESI) m/z: 285([M+H] <sup>+</sup> )
368		P39 MS(ESI) m/z: 304([M+H] <sup>+</sup> )
369		P39 MS(ESI) m/z: 305([M+H] <sup>+</sup> )
370		P10 MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )

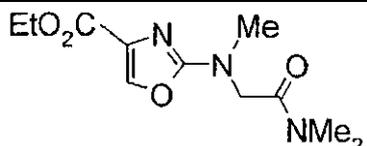
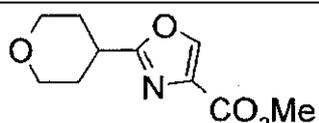
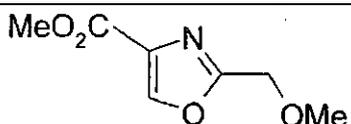
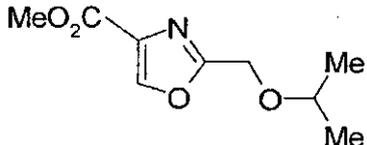
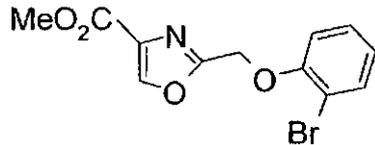
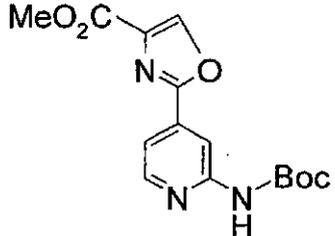
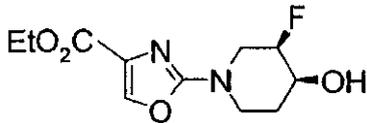
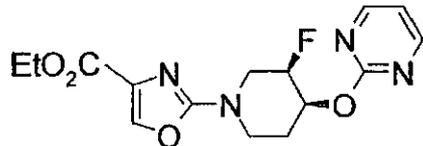
371		P58 MS(ESI) m/z: 261 ([M+H] <sup>+</sup> )
372		P58 MS(ESI) m/z: 241 ([M+H] <sup>+</sup> )
373		P58 MS(API) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
374		P39 MS(ESI) m/z: 318([M+H] <sup>+</sup> )
375		P39 MS(ESI) m/z: 343([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 43]

376		P39 MS(ESI) m/z: 319([M+H] <sup>+</sup> )
377		P39 MS(ESI) m/z: 319([M+H] <sup>+</sup> )
57		P57 MS(ESI) m/z: 335([M+H] <sup>+</sup> )
378		P56→P58 MS(ESI) m/z: 227([M+H] <sup>+</sup> )
379		P58 MS(FAB) m/z: 271([M+H] <sup>+</sup> )
380		P58 MS(API) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )

381		P58 MS(ESI) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
382		P56→P58 MS(ESI) m/z: 269([M+H] <sup>+</sup> )
383		P58 MS(EI) m/z: 242([M] <sup>+</sup> )

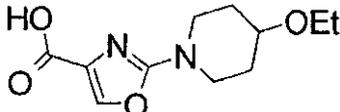
[Tabla 44]

384		P58 MS(FAB) m/z: 256([M+H] <sup>+</sup> )
385		P45 MS(ESI) m/z: 212([M+H] <sup>+</sup> )
386		P45 MS(FAB) m/z: 172([M+H] <sup>+</sup> )
387		P45 MS(Cl) m/z: 200([M+H] <sup>+</sup> )
388		P45 MS(EI) m/z: 311([M] <sup>+</sup> )
45		P45 MS(FAB) m/z: 320([M+H] <sup>+</sup> )
389		P56→P58 MS(ESI) m/z: 259([M+H] <sup>+</sup> )
390		P56→P58 MS(ESI) m/z: 337([M+H] <sup>+</sup> )

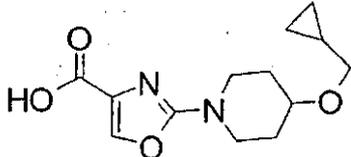
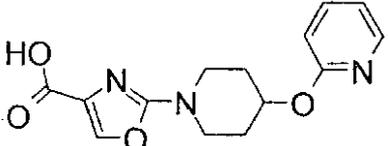
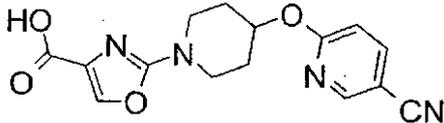
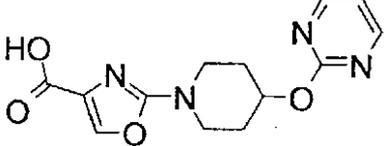
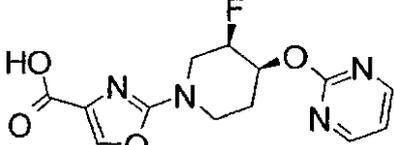
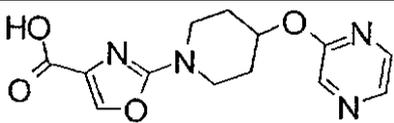
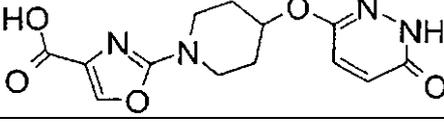
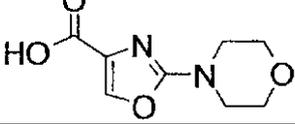
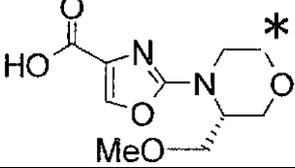
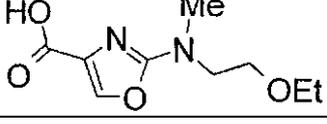
58		P58 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )
391		P3 (Na) MS(FAB) m/z: 199([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 45]

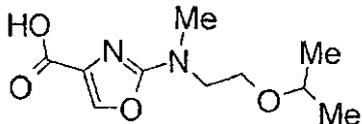
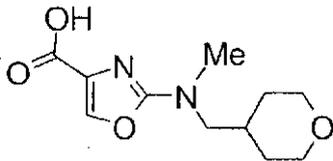
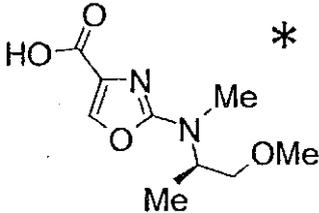
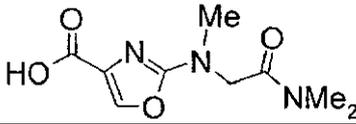
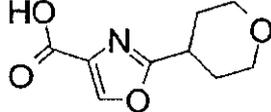
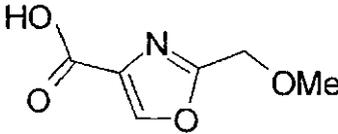
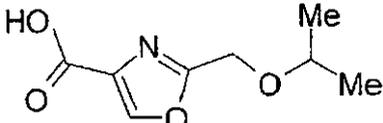
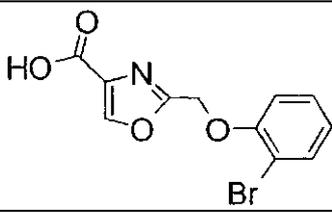
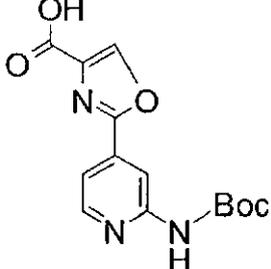
392		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 263([M+H] <sup>+</sup> )
393		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 201([M+H] <sup>+</sup> )
394		P3 MS(FAB) m/z: 213([M+H] <sup>+</sup> )
395		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 227([M+H] <sup>+</sup> )
396		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 277([M+H] <sup>+</sup> )
397		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 215([M+H] <sup>+</sup> )
398		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 231([M-H] <sup>-</sup> )
399		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 213([M+H] <sup>+</sup> )
400		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 231([M+H] <sup>+</sup> )

401		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 241 ([M+H] <sup>+</sup> )
-----	---	---

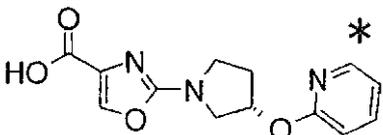
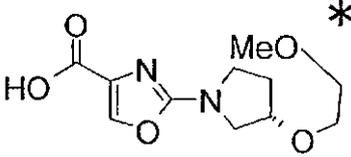
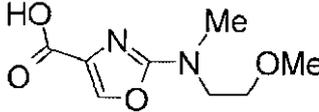
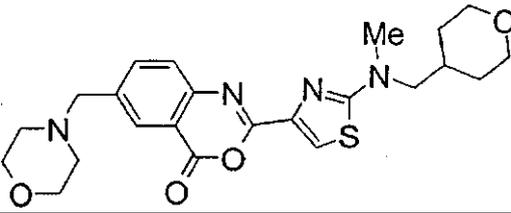
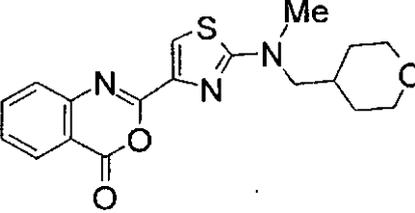
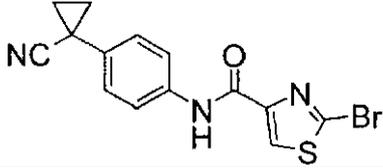
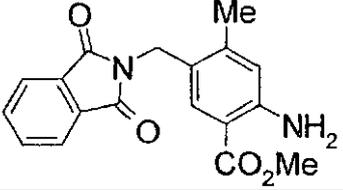
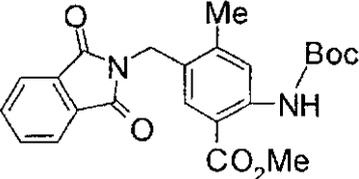
[Tabla 46]

402		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 265([M-H] <sup>-</sup> )
403		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 290([M+H] <sup>+</sup> )
404		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 315([M+H] <sup>+</sup> )
405		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 291 ([M+H] <sup>+</sup> )
406		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )
407		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 291([M+H] <sup>+</sup> )
408		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 307([M+H] <sup>+</sup> )
409		P3 MS(ESI) m/z: 199([M+H] <sup>+</sup> )
410		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )
411		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 215([M+H] <sup>+</sup> )

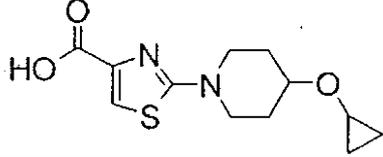
[Tabla 47]

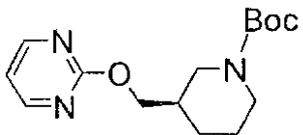
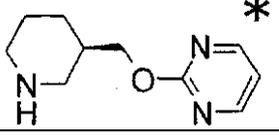
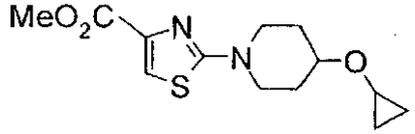
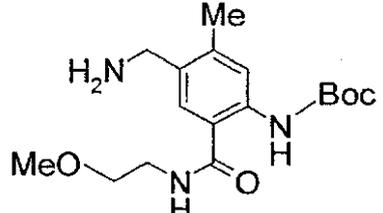
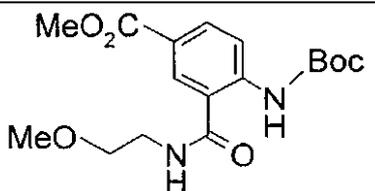
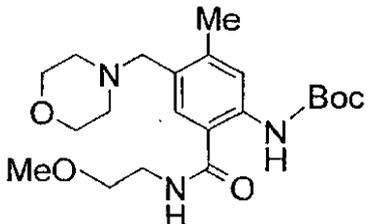
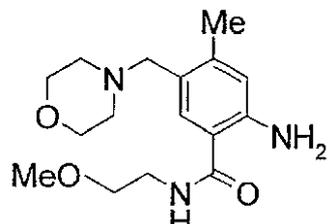
412		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 227([M-H]-)
413		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 241 ([M+H]+)
414		P3 (Na) MS(FAB) m/z: 213([M-H]-)
415		P3 (Na) MS(FAB) m/z: 228([M+H]+)
416		P3 MS(ESI) m/z: 198([M+H]+)
417		P3 MS(FAB) m/z: 158([M+H]+)
418		P3 MS(FAB) m/z: 186([M+H]+)
419		P3 MS(FAB) m/z: 298([M+H]+)
420		P3 MS(FAB) m/z: 306([M+H]+)

[Tabla 48]

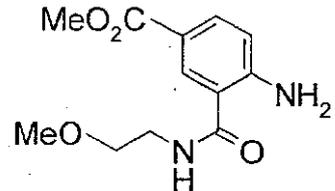
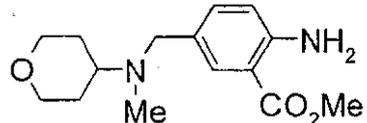
421		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 276([M+H] <sup>+</sup> )
422		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 257([M+H] <sup>+</sup> )
423		P3 MS(ESI) m/z: 201([M+H] <sup>+</sup> )
67		P67 MS(ESI) m/z: 457([M+H] <sup>+</sup> )
424		P67 MS(ESI) m/z: 358([M+H] <sup>+</sup> )
60		P60 MS(API) m/z: 348([M+H] <sup>+</sup> )
70		P70 MS(FAB) m/z: 324([M] <sup>+</sup> )
425		P4 MS(FAB) m/z: 424([M] <sup>+</sup> )

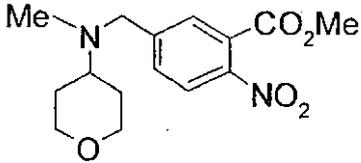
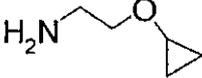
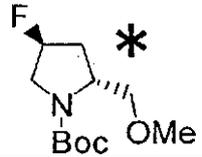
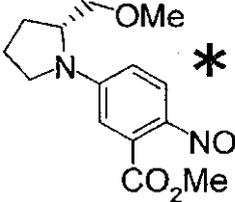
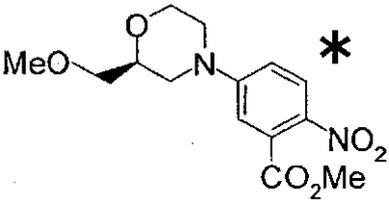
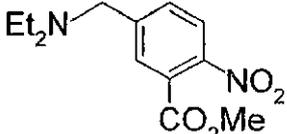
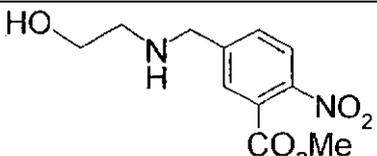
[Tabla 49]

426		P3 MS(ESI) m/z: 269([M+H] <sup>+</sup> )
-----	---	---

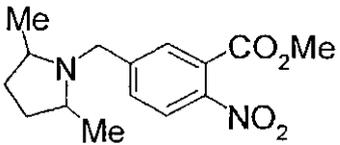
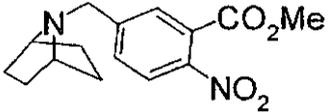
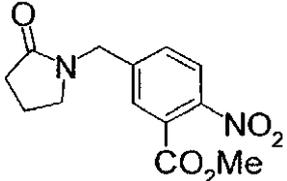
427	<p style="text-align: center;">*</p> 	<p style="text-align: center;">P39</p> <p>MS(FAB) m/z: 294([M+H]<sup>+</sup>)</p>
428	 <p style="text-align: center;">*</p>	<p style="text-align: center;">P65 (HCl)</p> <p>MS(ESI) m/z: 194([M+H]<sup>+</sup>)</p>
429		<p style="text-align: center;">P54</p> <p>MS(API) m/z: 283([M+H]<sup>+</sup>)</p>
69		<p style="text-align: center;">P69</p> <p>MS(FAB) m/z: 338([M+H]<sup>+</sup>)</p>
430		<p style="text-align: center;">P62</p> <p>MS(ESI) m/z: 353([M+H]<sup>+</sup>)</p>
68		<p style="text-align: center;">P68</p> <p>MS(ESI) m/z: 408([M+H]<sup>+</sup>)</p>
431		<p style="text-align: center;">P65</p> <p>MS(EI) m/z: 307([M]<sup>+</sup>)</p>

[Tabla 50]

432		<p style="text-align: center;">P65</p> <p>MS(ESI) m/z: 253([M+H]<sup>+</sup>)</p>
433		<p style="text-align: center;">P13</p> <p>MS(ESI) m/z: 279([M+H]<sup>+</sup>)</p>

434		P2 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )
440		P440 (HCl) MS(ESI) m/z: 102([M+H] <sup>+</sup> )
449		P20 MS(EI) m/z: 233([M] <sup>+</sup> )
438		P438 MS(EI) m/z: 294([M] <sup>+</sup> )
450		P438 MS(ESI) m/z: 311 ([M+H] <sup>+</sup> )
451		P2 MS(EI) m/z: 266([M] <sup>+</sup> )
452		P2 MS(ESI) m/z: 255([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 51]

453		P2 MS(FAB) m/z: 293([M+H] <sup>+</sup> )
454		P2 MS(FAB) m/z: 291 ([M+H] <sup>+</sup> )
435		P435 MS(EI) m/z: 278([M] <sup>+</sup> )

455		P435 MS(ESI) m/z: 293([M+H] <sup>+</sup> )
436		P436 MS(FAB) m/z: 281 ([M+H] <sup>+</sup> )
456		P2 MS(ESI) m/z: 325([M+H] <sup>+</sup> )
439		P439 MS(ESI) m/z: 341([M+H] <sup>+</sup> )
457		P48 MS(ESI) m/z: 208([M+H] <sup>+</sup> )
458		P51 MS(ESI) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 52]

459		P51 MS(ESI) m/z: 281([M+H] <sup>+</sup> )
460		P62 MS(ESI) m/z: 324([M+H] <sup>+</sup> )
461		P62 MS(ESI) m/z: 352([M+H] <sup>+</sup> )

462		P62 MS(ESI) m/z: 338([M+H] <sup>+</sup> )
463		P62 MS(ESI) m/z: 340([M+H] <sup>+</sup> )
464		P62 MS(ESI) m/z: 300([M-H] <sup>-</sup> )
465		P61 MS(ESI) m/z: 286([M-H] <sup>-</sup> )

[Tabla 53]

466		P62 MS(ESI) m/z: 371 ([M+H] <sup>+</sup> )
467		P32 MS(EI) m/z: 264([M] <sup>+</sup> )
468		P32 MS(EI) m/z: 280([M] <sup>+</sup> )
469		P13 MS(EI) m/z: 236([M] <sup>+</sup> )

470		P13 MS(ESI) m/z: 263([M+H]+)
471		P13 MS(ESI) m/z: 261([M+H]+)
472		P13 MS(EI) m/z: 294([M]+)
473		P13 MS(ESI) m/z: 249([M+H]+)

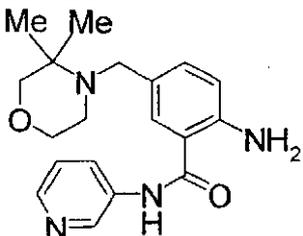
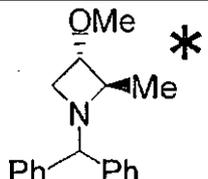
[Tabla 54]

474		P13 MS(ESI) m/z: 263([M+H]+)
475		P13 MS(ESI) m/z: 251 ([M+H]+)
476		P13 MS(ESI) m/z: 311([M+H]+)
477		P13 MS(EI) m/z: 250([M]+)
441		P441 MS(ESI) m/z: 267([M+H]+)
478		P24→P2 MS(FAB) m/z: 352([M+H]+)

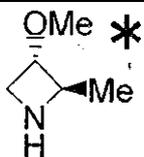
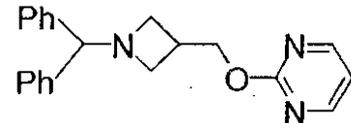
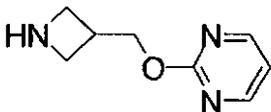
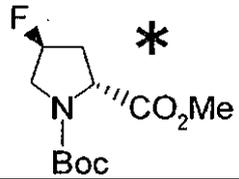
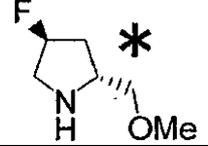
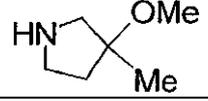
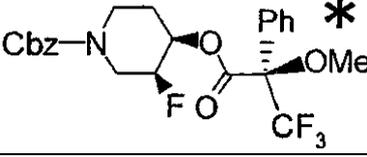
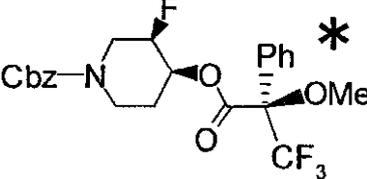
479		P65 MS(FAB) m/z: 252([M+H] <sup>+</sup> )
480		P13 MS(ESI) m/z: 294([M+H] <sup>+</sup> )
481		P13 MS(EI) m/z: 321 ([M] <sup>+</sup> )

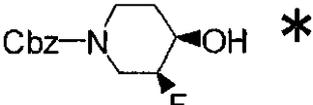
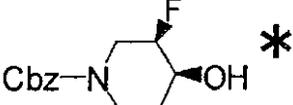
[Tabla 55]

482		P13 MS(ESI) m/z: 308([M+H] <sup>+</sup> )
483		P13 MS(ESI) m/z: 310([M+H] <sup>+</sup> )
484		P51→P62 MS(ESI) m/z: 348([M+H] <sup>+</sup> )
485		P13 MS(ESI) m/z: 272([M+H] <sup>+</sup> )
486		P13 MS(API) m/z: 258([M+H] <sup>+</sup> )

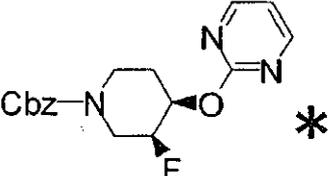
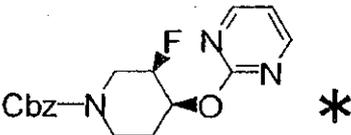
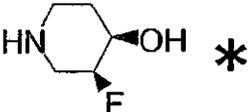
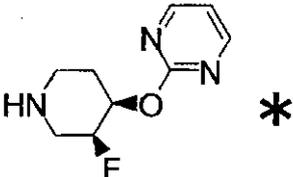
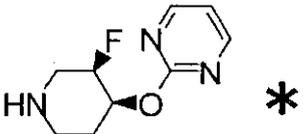
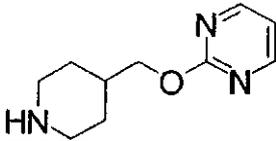
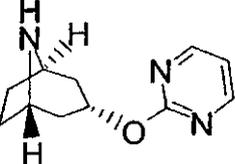
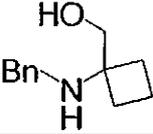
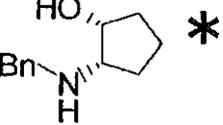
487		P13 MS(ESI) m/z: 341([M+H] <sup>+</sup> )
488		P41 MS(ESI) m/z: 268([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 56]

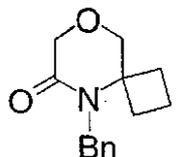
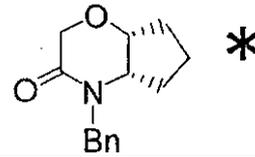
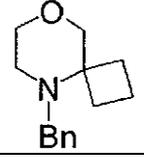
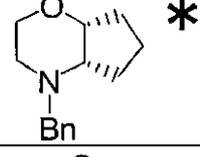
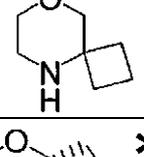
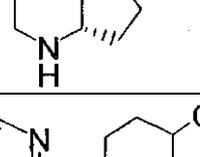
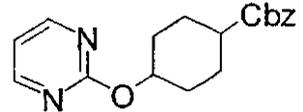
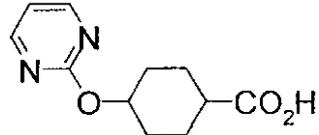
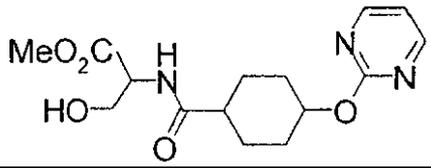
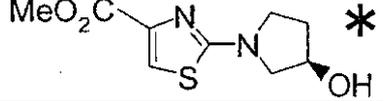
444		P444 (HCl) MS(ESI) m/z: 102([M+H] <sup>+</sup> )
489		P39 MS(ESI) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )
490		P33 MS(FAB) m/z: 166([M+H] <sup>+</sup> )
491		P10 MS(EI) m/z: 247([M] <sup>+</sup> )
492		P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 134([M+H] <sup>+</sup> )
493		P41→P65 (HCl) MS(ESI) m/z: 116([M+H] <sup>+</sup> )
437		P437 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
494		P437 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )

495	 *	P51 MS(ESI) m/z: 254([M+H] <sup>+</sup> )
496	 *	P51 MS(ESI) m/z: 254([M+H] <sup>+</sup> )

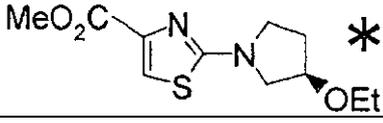
[Tabla 57]

497	 *	P39 MS(ESI) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )
498	 *	P39 MS(ESI) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )
499	 *	P33 MS(ESI) m/z: 120([M+H] <sup>+</sup> )
500	 *	P33 MS(ESI) m/z: 198([M+H] <sup>+</sup> )
501	 *	P33 MS(ESI) m/z: 198([M+H] <sup>+</sup> )
502	 *	P65 (2HCl) MS(ESI) m/z: 194([M+H] <sup>+</sup> )
443	 *	P443 MS(ESI) m/z: 206([M+H] <sup>+</sup> )
503	 *	P37 MS(API) m/z: 192([M+H] <sup>+</sup> )
504	 *	P37 MS(API) m/z: 192([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 58]

505		P12 MS(EI) m/z: 231([M] <sup>+</sup> )
506		P12 MS(EI) m/z: 231 ([M] <sup>+</sup> )
507		P16 MS(EI) m/z: 217([M] <sup>+</sup> )
508		P16 MS(EI) m/z: 217([M] <sup>+</sup> )
442		P442 (HCl) MS(ESI) m/z: 128([M+H] <sup>+</sup> )
509		P442 (HCl) MS(ESI) m/z: 128([M+H] <sup>+</sup> )
510		P39 MS(ESI) m/z: 313([M+H] <sup>+</sup> )
511		P442 MS(ESI) m/z: 223([M+H] <sup>+</sup> )
512		P46 MS(ESI) m/z: 324([M+H] <sup>+</sup> )
513		P54 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )

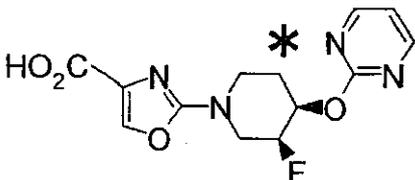
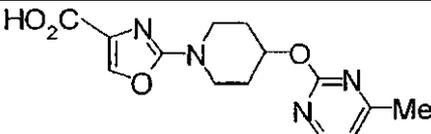
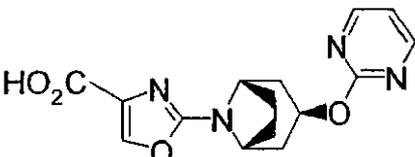
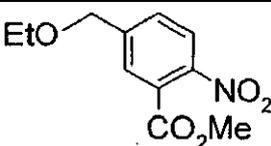
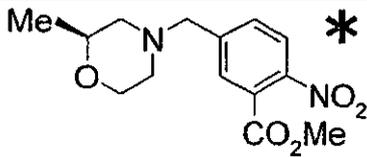
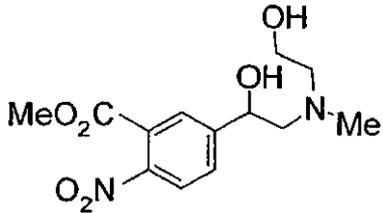
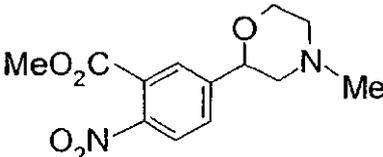
[Tabla 59]

514		P41 MS(EI) m/z: 256([M] <sup>+</sup> )
-----	---	---

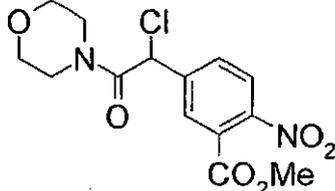
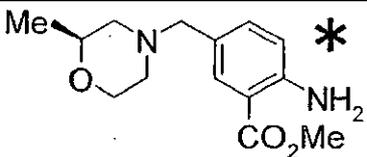
515		P54 MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )
516		P54 MS(EI) m/z: 230([M] <sup>+</sup> )
517		P39 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )
518		P39 MS(ESI) m/z: 333([M+H] <sup>+</sup> )
519		P56→P58 MS(ESI) m/z: 345([M+H] <sup>+</sup> )
520		P56→P58 MS(ESI) m/z: 337([M+H] <sup>+</sup> )
521		P56→P58 MS(ESI) m/z: 337([M+H] <sup>+</sup> )
522		P45 MS(ESI) m/z: 304([M+H] <sup>+</sup> )
523		P3 MS(ESI) m/z: 243([M+H] <sup>+</sup> )
524		P3 MS(ESI) m/z: 229([M+H] <sup>+</sup> )

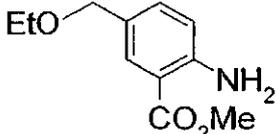
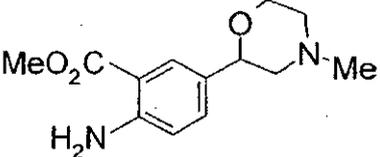
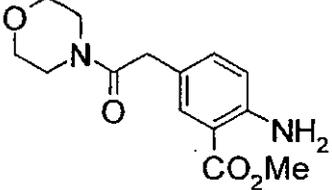
[Tabla 60]

525		P3 MS(ESI) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
526		P3 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )

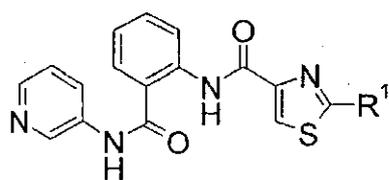
527		P3 MS(ESI) m/z: 309([M+H] <sup>+</sup> )
528		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 303([M-H] <sup>-</sup> )
529		P3 (Na) MS(ESI) m/z: 317([M+H] <sup>+</sup> )
445		P445 MS(ESI) m/z: 240([M+H] <sup>+</sup> )
530		P2 MS(ESI) m/z: 295([M+H] <sup>+</sup> )
446		P446 MS(ESI) m/z: 299([M+H] <sup>+</sup> )
447		P447 MS(ESI) m/z: 281 ([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 61]

448		P448 MS(ESI) m/z: 343([M+H] <sup>+</sup> )
531		P13 MS(ESI) m/z: 265([M+H] <sup>+</sup> )

532	 <p>Chemical structure of 4-ethoxy-2-(methoxycarbonyl)aniline. It features a benzene ring with an ethoxy group (-OEt) at the para position, a methoxycarbonyl group (-CO<sub>2</sub>Me) at the ortho position, and an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the other ortho position.</p>	P13 MS(EI) m/z: 209([M] <sup>+</sup> )
533	 <p>Chemical structure of 1-(4-amino-2-(methoxycarbonyl)phenyl)pyrrolidine. It consists of a pyrrolidine ring attached to a benzene ring. The benzene ring has an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the para position and a methoxycarbonyl group (-CO<sub>2</sub>Me) at the ortho position relative to the pyrrolidine attachment point.</p>	P13 MS(ESI) m/z: 251([M+H] <sup>+</sup> )
534	 <p>Chemical structure of 1-(4-amino-2-(methoxycarbonyl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxamide. It features a pyrrolidine ring with a carboxamide group (-CONH<sub>2</sub>) at the 2-position, attached to a benzene ring. The benzene ring has an amino group (-NH<sub>2</sub>) at the para position and a methoxycarbonyl group (-CO<sub>2</sub>Me) at the ortho position relative to the pyrrolidine attachment point.</p>	P32 MS(ESI) m/z: 279([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 62]



Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
44		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
45		E28 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
46		E28 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
47		E11 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
48		E28 MS(FAB) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
49		E28 MS(ESI) m/z: 450([M-H] <sup>-</sup> )
50		E28 MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )
51		E28 MS(ESI) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
52		E28 MS(ESI) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )
53		E9 MS(ESI) m/z: 480([M-H] <sup>-</sup> )
54		E9 (HCl) MS(FAB) m/z: 501 ([M+H] <sup>+</sup> )

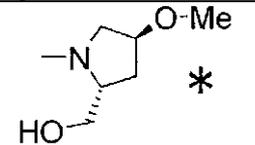
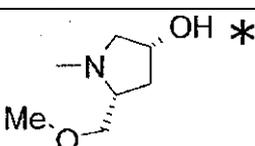
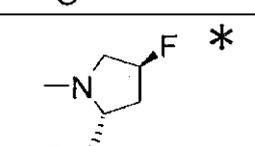
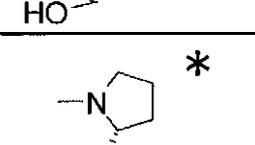
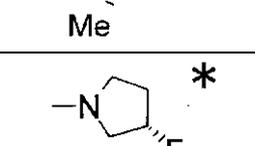
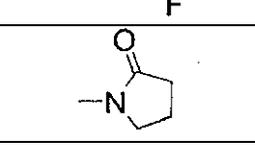
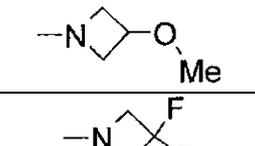
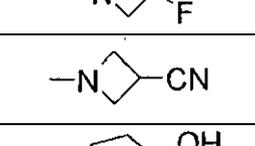
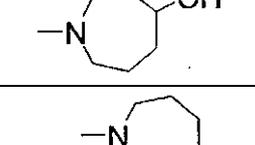
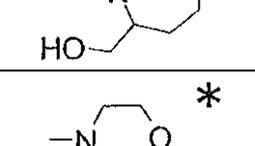
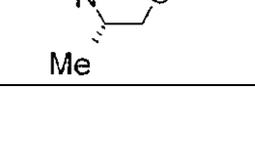
Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
55		E9 (HCl) MS(FAB) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
56		E11 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
57		E28 MS(ESI) m/z: 456([M+H] <sup>+</sup> )
58		E28 MS(ESI) m/z: 456([M+H] <sup>+</sup> )
59		E28 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
60		E28 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
61		E28 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
62		E28 MS(ESI) m/z: 464([M+H] <sup>+</sup> )
63		E28 MS(ESI) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )

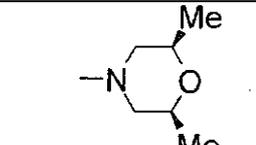
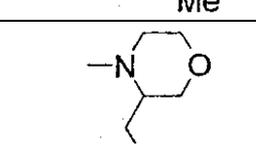
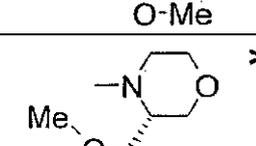
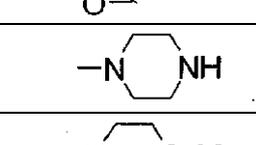
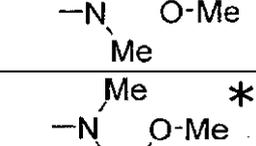
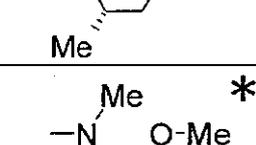
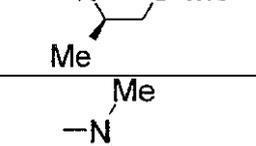
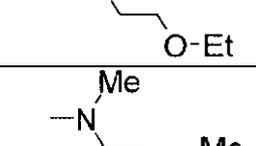
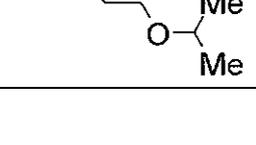
[Tabla 63]

64		E28 MS(ESI) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
65		E28 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
66		F-9 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
9		E9 MS(ESI) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )
67		E9 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
68		E28 MS(ESI) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )
69		E28 MS(ESI) m/z: 450([M+H] <sup>+</sup> )
70		E28 MS(ESI) m/z: 464([M+H] <sup>+</sup> )
71		E28 MS(ESI) m/z: 464([M+H] <sup>+</sup> )
72		E28 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
73		E28 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
74		E35 MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
75		E24 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
76		E18 (HCl) MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )

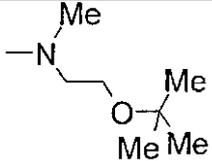
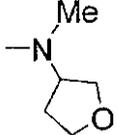
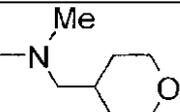
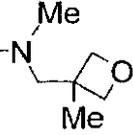
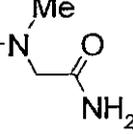
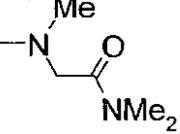
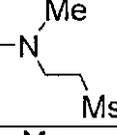
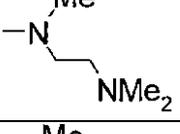
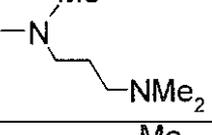
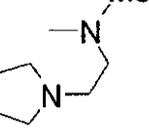
77		E28 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )
78		E28 (2HCl) MS(ESI) m/z: 522([M+H] <sup>+</sup> )
79		E28 (2HCl) MS(ESI) m/z: 501 ([M+H] <sup>+</sup> )
80		E28 (2HCl) MS(ESI) m/z: 515([M+H] <sup>+</sup> )
81		E28 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )
82		E28 MS(ESI) m/z: 500([M+H] <sup>+</sup> )
83		E28 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
84		E11 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
85		E28 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
86		E28 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )

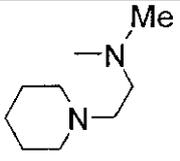
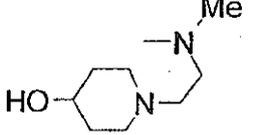
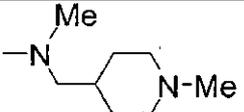
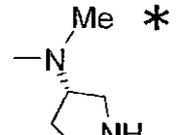
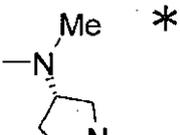
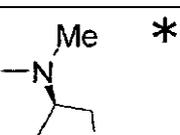
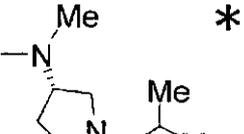
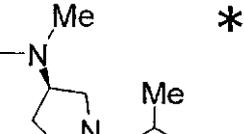
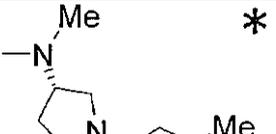
[Tabla 64]

87		E11 MS(ESI) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
88		E30 MS(ESI) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
89		E11 MS(ESI) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )
90		E11 MS(ESI) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
91		E11 MS(ESI) m/z: 412([M+H] <sup>+</sup> )
92		E30 (HCl) MS(ESI) m/z: 406([M-H] <sup>-</sup> )
93		E28 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
94		E11 MS(ESI) m/z: 416([M+H] <sup>+</sup> )
95		E28 MS(ESI) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )
96		E28 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
97		E11 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
98		E11 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )

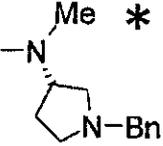
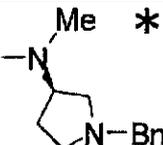
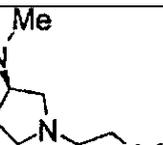
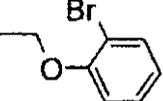
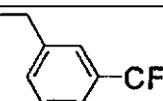
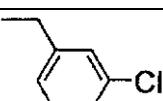
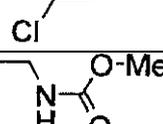
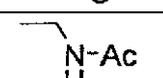
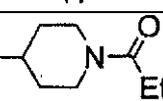
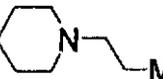
99		E28 (HCl) MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
100		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
101		E11 MS(ESI) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
102		E28 (2HCl) MS(FAB) m/z: 409([M+H] <sup>+</sup> )
103		E30 (HCl) MS(FAB) m/z: 412([M+H] <sup>+</sup> )
104		E11 MS(ESI) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )
105		E11 MS(ESI) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )
106		E9 MS(ESI) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )
107		E9 MS(API) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )

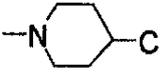
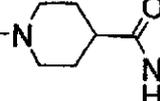
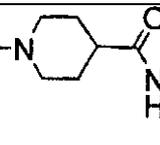
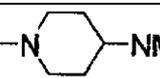
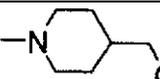
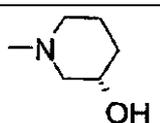
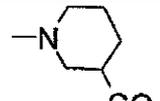
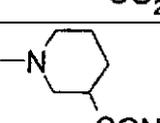
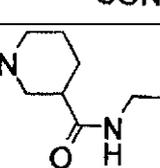
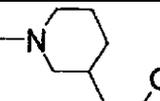
[Tabla 65]

108		E9 MS(ESI) m/z: 452([M-H] <sup>-</sup> )
109		E28 (HCl) MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
30		E30 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
110		E28 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
111		E30 MS(FAB) m/z: 411 ([M+H] <sup>+</sup> )
112		E30 MS(ESI) m/z: 437([M-H] <sup>-</sup> )
113		E6 (HCl) MS(ESI) m/z: 458([M-H] <sup>-</sup> )
114		E30 (2HCl) MS(ESI) m/z: 425([M+H] <sup>+</sup> )
115		E28 (2HCl) MS(ESI) m/z: 439([M+H] <sup>+</sup> )
13		E13 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )

116		E13 MS(ESI) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
117		E13 (2HCl) MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
118		E28 MS(ESI) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
119		E29 MS(ESI) m/z: 421 ([M-H] <sup>-</sup> )
120		E24 (2HCl) MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
24		E24 (2HCl) MS(ESI) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
121		E24 (2HCl) MS(FAB) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
122		E24 (2HCl) MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
123		E24 (2HCl) MS(FAB) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 66]

124		E28 (2HCl) MS(ESI) m/z: 513([M+H] <sup>+</sup> )
125		E28 (2HCl) MS(ESI) m/z: 513([M+H] <sup>+</sup> )
1		E1 (2HCl) MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
126 #	-Ph	E6 (HCl) MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )
127 #*		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 511 ([M+H] <sup>+</sup> )
128 #		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 483([M+H] <sup>+</sup> )
129 #		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 483([M+H] <sup>+</sup> )
130 #		E30 (HCl) MS(ESI) m/z: 412([M+H] <sup>+</sup> )
131 #		E30 MS(ESI) m/z: 396([M+H] <sup>+</sup> )
132 #		E9 MS(API) m/z: 464([M+H] <sup>+</sup> )
133 #		E9 MS(ESI) m/z: 450([M+H] <sup>+</sup> )
134		E40 MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] <sup>+</sup> )

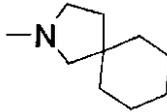
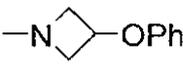
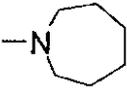
135		E40 MS(ESI) m/z: 476 ([M+H] <sup>+</sup> )
136		E40 MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] <sup>+</sup> )
137		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
138		E40 MS(ESI) m/z: 465 ([M+H] <sup>+</sup> )
139		E40 MS(ESI) m/z: 495 ([M+H] <sup>+</sup> )
140		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
141		E40 MS(ESI) m/z: 466 ([M+H] <sup>+</sup> )
142		E40 MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] <sup>+</sup> )
143		E40 MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] <sup>+</sup> )
144		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
145		E40 MS(ESI) m/z: 495 ([M+H] <sup>+</sup> )
146		E40 MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] <sup>+</sup> )

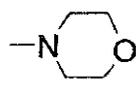
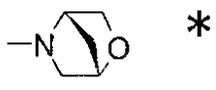
#: Ejemplo de referencia

[Tabla 67]

147		E40 MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] <sup>+</sup> )
148		E40 MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] <sup>+</sup> )
149		E40 MS(ESI) m/z: 484 ([M+H] <sup>+</sup> )
150		E40 MS(ESI) m/z: 500 ([M+H] <sup>+</sup> )
151		E40 MS(ESI) m/z: 514 ([M+H] <sup>+</sup> )
152		E40 MS(ESI) m/z: 514 ([M+H] <sup>+</sup> )
153		E40 MS(ESI) m/z: 512 ([M+H] <sup>+</sup> )
154		E40 MS(ESI) m/z: 500 ([M+H] <sup>+</sup> )
155		E40 MS(ESI) m/z: 394 ([M+H] <sup>+</sup> )
156		E40 MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] <sup>+</sup> )
157		E40 MS(ESI) m/z: 438 ([M+H] <sup>+</sup> )
158		E40 MS(ESI) m/z: 482 ([M+H] <sup>+</sup> )

159		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
160		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
161		E40 MS(ESI) m/z: 462 ([M+H] <sup>+</sup> )
162		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
163		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
164		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
165		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
166		E40 MS(ESI) m/z: 472 ([M+H] <sup>+</sup> )

167		E40 MS(ESI) m/z: 462 ([M+H] <sup>+</sup> )
168		E40 MS(ESI) m/z: 472 ([M+H] <sup>+</sup> )
169		E40 MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] <sup>+</sup> )

170		E40 MS(ESI) m/z: 410 ([M+H] <sup>+</sup> )
171		E40 MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 68]

172		E40 MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] <sup>+</sup> )
173		E40 MS(ESI) m/z: 426 ([M+H] <sup>+</sup> )
174		E40 MS(ESI) m/z: 453 ([M+H] <sup>+</sup> )
175		E40 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
176		E40 MS(ESI) m/z: 495 ([M+H] <sup>+</sup> )
177		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
178		E40 MS(ESI) m/z: 487 ([M+H] <sup>+</sup> )
179		E40 MS(ESI) m/z: 516 ([M+H] <sup>+</sup> )
180		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
181		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
182		E40 MS(ESI) m/z: 467 ([M+H] <sup>+</sup> )
183		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
184		E40 MS(ESI) m/z: 452 ([M+H] <sup>+</sup> )
185		E40 MS(ESI) m/z: 440 ([M+H] <sup>+</sup> )

186		E40 MS(ESI) m/z: 488 ([M+H] <sup>+</sup> )
187		E40 MS(ESI) m/z: 398 ([M+H] <sup>+</sup> )
188		E40 MS(ESI) m/z: 412 ([M+H] <sup>+</sup> )
189		E40 MS(ESI) m/z: 428 ([M+H] <sup>+</sup> )
190		E40 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
191		E40 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
192		E40 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
193		E40 MS(ESI) m/z: 472 ([M+H] <sup>+</sup> )
194 #	-NHPH	E40 MS(ESI) m/z: 416 ([M+H] <sup>+</sup> )

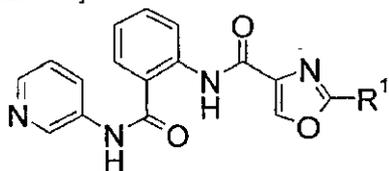
#: Ejemplo de referencia

[Tabla 69]

40		E40 MS(ESI) m/z: 444 ([M+H] <sup>+</sup> )
195		E40 MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] <sup>+</sup> )
196		E40 MS(ESI) m/z: 474 ([M+H] <sup>+</sup> )
197		E40 MS(ESI) m/z: 445 ([M+H] <sup>+</sup> )

29		E29 MS(FAB) m/z: 423([M+H] <sup>+</sup> )
22		E22 MS(ESI) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )

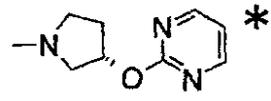
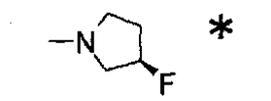
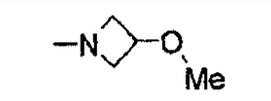
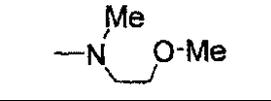
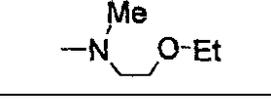
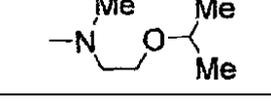
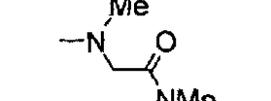
[Tabla 70]

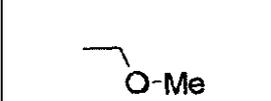
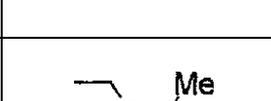
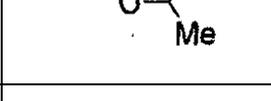
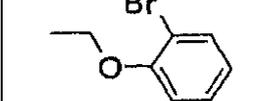
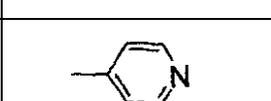


Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
199		E30 MS(ESI) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
200		E9 MS(ESI) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
201		E9 MS(ESI) m/z: 462([M+H] <sup>+</sup> )
202		E30 MS(ESI) m/z: 486([M+H] <sup>+</sup> )
203		E30 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
204		E9 MS(ESI) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )

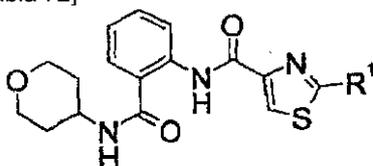
Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
11		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 392([M-H] <sup>-</sup> )
205		E30 MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
206		E30 MS(FAB) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
207		E30 MS(ESI) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )
208		E30 MS(ESI) m/z: 471([M+H] <sup>+</sup> )

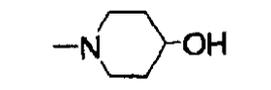
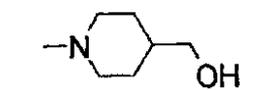
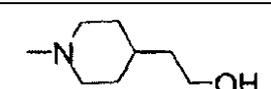
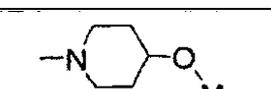
[Tabla 71]

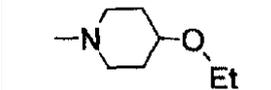
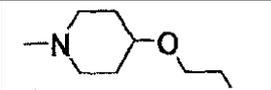
209		E30 MS(ESI) m/z: 472([M+H] <sup>+</sup> )
210		E30 MS(ESI) m/z: 396([M+H] <sup>+</sup> )
211		E30 MS(FAB) m/z: 394([M+H] <sup>+</sup> )
212		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 394([M-H] <sup>-</sup> )
213		E9 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
214		E9 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
215		E30 MS(ESI) m/z: 421 ([M-H] <sup>-</sup> )
216 #		E11 MS(ESI) m/z: 393([M+H] <sup>+</sup> )

217 #		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 353([M+H] <sup>+</sup> )
218 #		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 381 ([M+H] <sup>+</sup> )
219 #		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 495([M+H] <sup>+</sup> )
220 #		E35 (2HCl) MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )
221 #		E30 MS(ESI) m/z: 501 ([M+H] <sup>+</sup> )

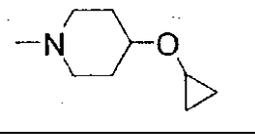
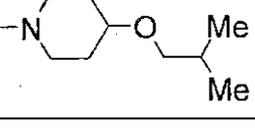
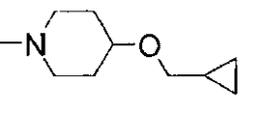
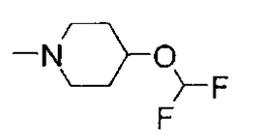
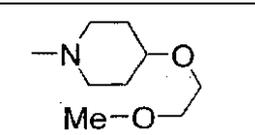
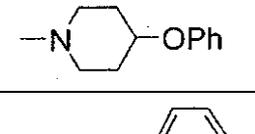
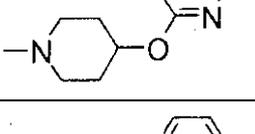
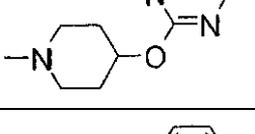
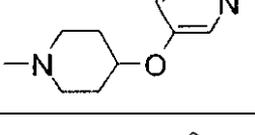
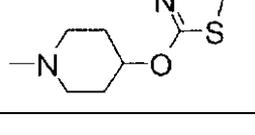
[Tabla 72]

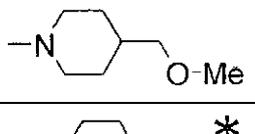
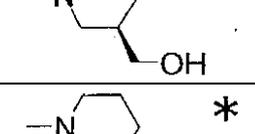
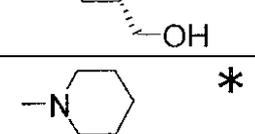
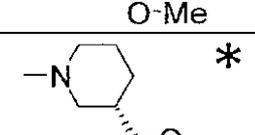
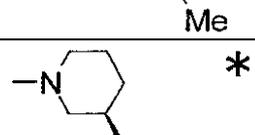
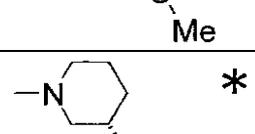
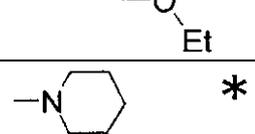
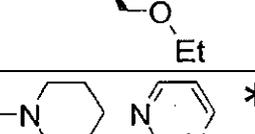
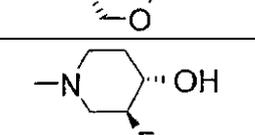
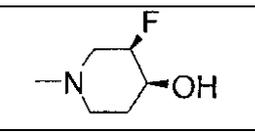


Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
222		E11 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
223		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
224		E28 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
225		E11 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )

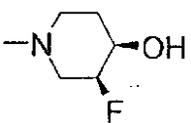
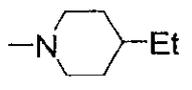
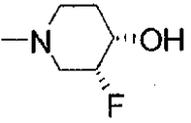
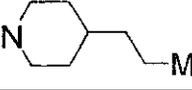
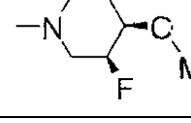
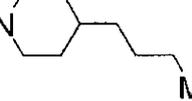
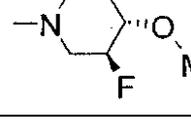
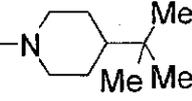
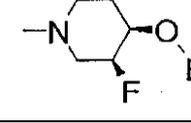
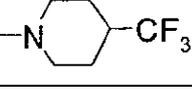
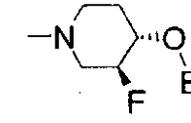
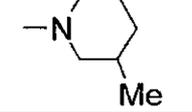
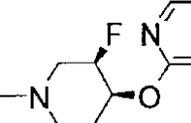
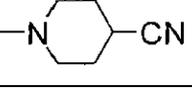
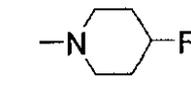
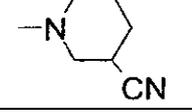
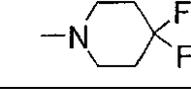
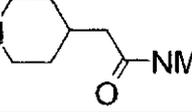
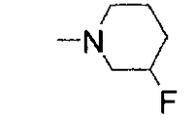
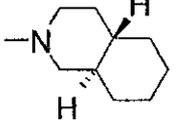
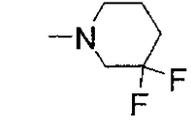
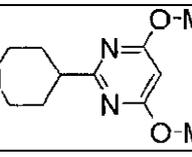
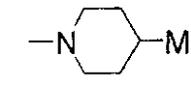
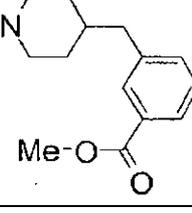
Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
28		E28 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
226		E28 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 73]

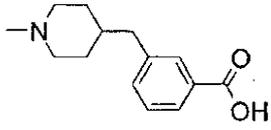
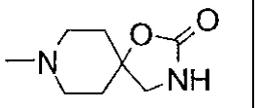
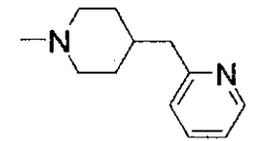
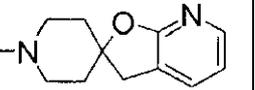
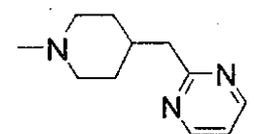
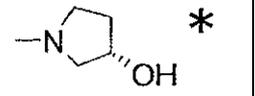
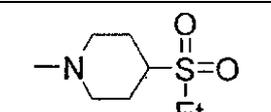
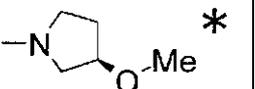
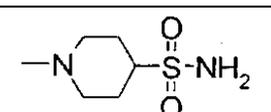
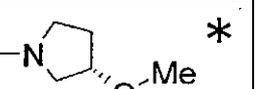
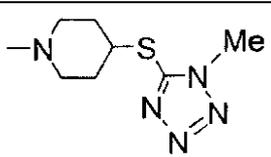
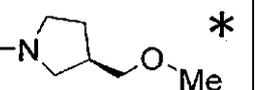
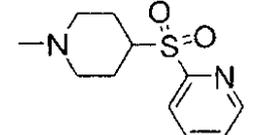
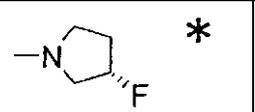
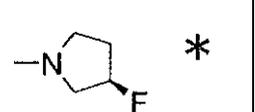
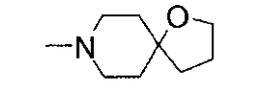
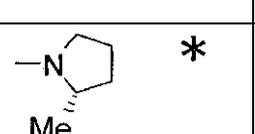
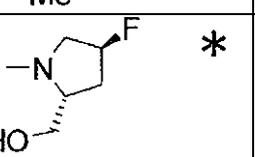
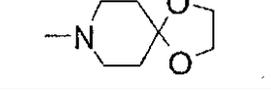
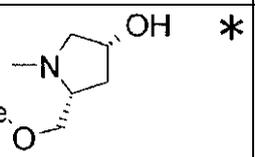
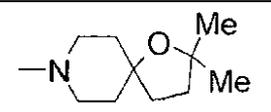
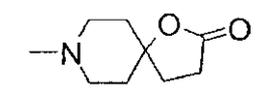
227		E28 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
228		E28 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )
229		E28 MS(ESI) m/z: 485([M+H] <sup>+</sup> )
230		E28 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
231		E9 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
232		E28 MS(ESI) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )
233		E28 MS(FAB) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )
234		E28 MS(FAB) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
235		E28 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )
236		E28 MS(ESI) m/z: 514([M+H] <sup>+</sup> )

237		E11 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
238		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
239		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
240		E11 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
241		E28 MS(ESI) m/z: 457([M-H] <sup>-</sup> )
242		E28 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
243		E28 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
244		E28 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
245		E28 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
246		P33→E28 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
247		E28 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 74]

14		E14 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )	258		E28 MS(ESI) m/z: 443([M+H] <sup>+</sup> )
15		E15 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )	259		E28 MS(ESI) m/z: 457([M+H] <sup>+</sup> )
248		E28 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )	260		E28 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
249		E28 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )	261		E28 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
250		E28 MS(ESI) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )	262		E28 MS(ESI) m/z: 483([M+H] <sup>+</sup> )
251		E28 MS(ESI) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )	263		E28 MS(ESI) m/z: 429([M+H] <sup>+</sup> )
252		E28 MS(ESI) m/z: 527([M+H] <sup>+</sup> )	264		E28 MS(ESI) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
253		E28 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )	265		E28 MS(FAB) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
254		E9 MS(API) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )	266		E28 MS(ESI) m/z: 500([M+H] <sup>+</sup> )
255		E9 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )	267		E28 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
256		E9 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )	268		E28 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
257		E28 MS(ESI) m/z: 429([M+H] <sup>+</sup> )	269		E28 MS(ESI) m/z: 563([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 75]

270		E33 MS(ESI) m/z: 549([M+H] <sup>+</sup> )	283		E28 MS(ESI) m/z: 486([M+H] <sup>+</sup> )
271		E28 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )	284		E28 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
272		E28 MS(ESI) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )	285	 *	E28 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
273		E28 MS(ESI) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )	286	 *	E11 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
274		E28 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )	287	 *	E11 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
275		E28 MS(ESI) m/z: 529([M+H] <sup>+</sup> )	288	 *	E28 MS(ESI) m/z: 443([M+H] <sup>-</sup> )
276		E28 MS(ESI) m/z: 556([M+H] <sup>+</sup> )	289	 *	E11 MS(FAB) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
277		E28 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )	290	 *	E28 MS(ESI) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
278		E28 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )	291	 *	E11 MS(FAB) m/z: 415([M+H] <sup>+</sup> )
279		E28 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )	292	 *	E11 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
280		E28 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )	293	 *	E30 MS(ESI) m/z: 461([M+H] <sup>+</sup> )
281		E28 MS(ESI) m/z: 499([M+H] <sup>+</sup> )			
282		E28 MS(ESI) m/z: 485([M+H] <sup>+</sup> )			

[Tabla 76]

294		E28 MS(ESI) m/z: 403([M+H] <sup>+</sup> )
295		E11 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
296		E28 MS(ESI) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )
297		E11 MS(ESI) m/z: 421 ([M-H] <sup>-</sup> )
298		E28 MS(ESI) m/z: 412([M+H] <sup>+</sup> )
299		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
300		E11 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
301		E26 MS(FAB) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
302		E11 MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
303		E28 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
304		E28 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
305		E28 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
306		E28 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
307		E28 MS(ESI) m/z: 491 ([M+H] <sup>+</sup> )

308		E28 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
309		E28 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
310		E28 MS(ESI) m/z: 484([M+H] <sup>+</sup> )
311		E6 (HCl) MS(FAB) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
312		E11 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
313		E11 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
314		E9 MS(API) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
315		E9 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
316		E30 MS(FAB) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
317		E11 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )

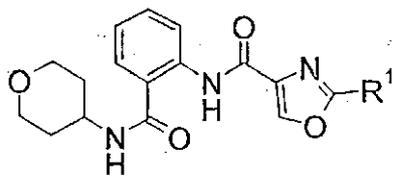
[Tabla 77]

318		E30 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
319		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
320		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
321		E28 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
322		E30 MS(FAB) m/z: 446([M+H] <sup>+</sup> )
323		E30 MS(ESI) m/z: 465([M-H] <sup>-</sup> )
324		E30 (HCl) MS(ESI) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )
325		E24 (HCl) MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
326		E24 (HCl) MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
327 #		E9 MS(ESI) m/z: 429([M+H] <sup>+</sup> )
328 #		E9 MS(ESI) m/z: 457([M+H] <sup>+</sup> )

329 #		E9 MS(ESI) m/z: 515([M+H] <sup>+</sup> )
330 #		E11 MS(FAB) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
331 #		E11 MS(FAB) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
332 #		E26 MS(FAB) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
333 #		E33—*E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 409([M+H] <sup>+</sup> )
334		E29 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
335		E29 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
336 #		E9 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
337		E28 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
338		E28 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

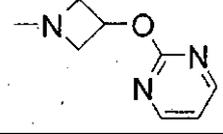
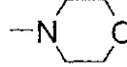
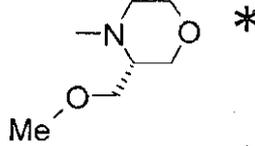
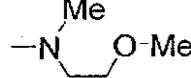
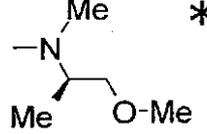
[Tabla 78]

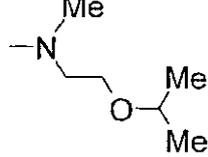
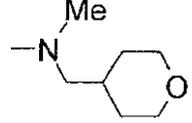
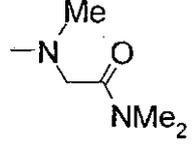


Ej.	R <sup>1</sup>	Sin. (Sal) Dat
339		E9 MS(ESI) m/z: 415([M+H] <sup>+</sup> )
340		E9 MS(ESI) m/z: 443([M+H] <sup>+</sup> )
341		E9 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
342		E30 MS(ESI) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )
343		E30 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
344		E30 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
345		E30 MS(ESI) m/z: 517([M+H] <sup>+</sup> )
346		E30 MS(ESI) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
347		E30 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )

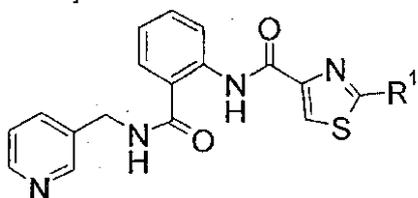
Ej.	R <sup>1</sup>	Sin. (Sal) Dat
348		E9 MS(ESI) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )
349		E30 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
350		E30 MS(ESI) m/z: 511 ([M+H] <sup>+</sup> )
351		E30 MS(FAB) m/z: 415([M+H] <sup>+</sup> )
352		E30 MS(ESI) m/z: 429([M+H] <sup>+</sup> )
353		E30 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
354		E30 MS(ESI) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
355		E30 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
356		E30 MS(ESI) m/z: 403([M+H] <sup>+</sup> )
357		E30 MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 79]

358		E30 MS(ESI) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
359		E30 MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )
360		E30 MS(FAB) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
361		E30 MS(FAB) m/z: 403([M+H] <sup>+</sup> )
362		E30 MS(FAB) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )

363		E9 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
364		E30 MS(ESI) m/z: 443([M+H] <sup>+</sup> )
365		E30 MS(FAB) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )

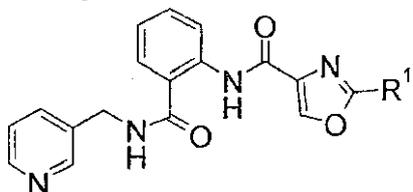
[Tabla 80]



Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
366		E9 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
367		E30 MS(ESI) m/z: 451 ([M-H] <sup>-</sup> )
368		E30 (2HCl) MS(ESI) m/z: 439([M+H] <sup>+</sup> )
369		E24 (2HCl) MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
370		E24 (2HCl) MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
371		E29 MS(ESI) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
372		E29 MS(ESI) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )

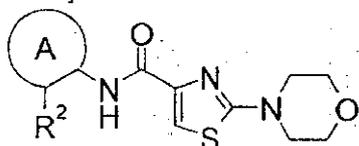
[Tabla 81]



Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
373		E30 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
374		E30 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
375		E30 MS(ESI) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
376		E30 MS(ESI) m/z: 485([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>1</sup>	Sin (Sal) Dat
377		E30 MS(ESI) m/z: 486([M+H] <sup>+</sup> )
378		E30 MS(ESI) m/z: 406([M-H] <sup>-</sup> )
379		E30 MS(FAB) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 82]



Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin. (Sal) Dat
380		E6 MS(FAB) m/z: 387([M+H] <sup>+</sup> )
381		E26 MS(FAB) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )
382		E26 MS(FAB) m/z: 413([M-H] <sup>-</sup> )
383		E26 MS(FAB) m/z: 415([M+H] <sup>+</sup> )
384		E26 MS(FAB) m/z: 429([M+H] <sup>+</sup> )
385		E26 MS(FAB) m/z: 457([M+H] <sup>+</sup> )
386		E6 MS(FAB) m/z: 377([M+H] <sup>+</sup> )
387		E26 MS(FAB) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
388		E26 MS(ESI) m/z: 415([M-H] <sup>-</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin. (Sal) Dat
389		E26 MS(ESI) m/z: 429([M-H] <sup>-</sup> )
390		E26 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
391		E26 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
392		E26 MS(ESI) m/z: 377([M+H] <sup>+</sup> )
393		E6 MS(FAB) m/z: 391 ([M+H] <sup>+</sup> )
394		E26 MS(FAB) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )
395		E26 MS(FAB) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
396		E26 MS(FAB) m/z: 389([M+H] <sup>+</sup> )
397		E26 MS(FAB) m/z: 403([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 83]

398		E6 MS(FAB) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )	406		E6 MS(FAB) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
399		E26 MS(FAB) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )	407		E26 MS(ESI) m/z: 456([M-H] <sup>-</sup> )
400		E26 MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )	408		E26 MS(ESI) m/z: 456([M-H] <sup>-</sup> )
401		E26 MS(FAB) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )	409		E26 MS(ESI) m/z: 442([M-H] <sup>-</sup> )
402		E30 MS(ESI) m/z: 388([M-H] <sup>-</sup> )	410		E26 MS(FAB) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
403		E26 MS(ESI) m/z: 416([M-H] <sup>-</sup> )	411		E26→E35 (HCl) MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
404		E33 (Na) MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )	5		E5 MS(FAB) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
405		E6 MS(FAB) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )	412		E5 MS(FAB) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 84]

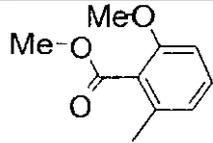
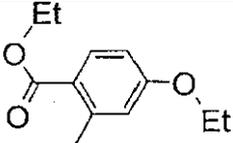
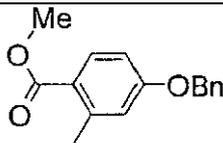
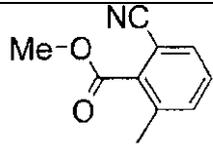
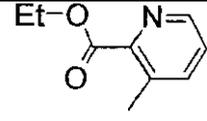
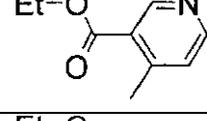
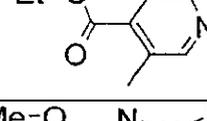
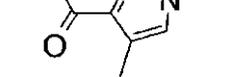
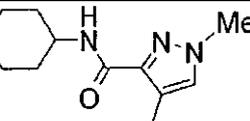
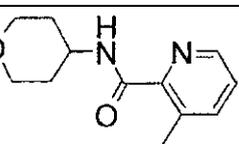
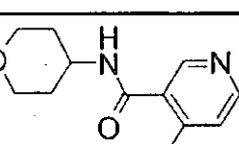
413		E35 (HCl) MS(ESI) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )	423		E33→E26 MS(FAB) m/z: 453([M+H] <sup>+</sup> )
414		E1 (HCl) MS(ESI) m/z: 446([M+H] <sup>+</sup> )	424		E26 MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
415		E1 MS(ESI) m/z: 586([M-H] <sup>-</sup> )	425		E26 MS(FAB) m/z: 367([M+H] <sup>+</sup> )
416		E1 (HCl) MS(ESI) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )	426		E26 MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
417		E1 (HCl) MS(ESI) m/z: 490([M+H] <sup>+</sup> )	427		E11 MS(FAB) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
418		E26 MS(FAB) m/z: 522([M+H] <sup>+</sup> )	36		E36 MS(FAB) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
419		E30 MS(ESI) m/z: 422([M-H] <sup>-</sup> )	428		E26 MS(FAB) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
420		E26 MS(ESI) m/z: 449([M-H] <sup>-</sup> )	429		E6 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
421		E6 MS(ESI) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )	430		E6 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
422		E6 MS(FAB) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )			

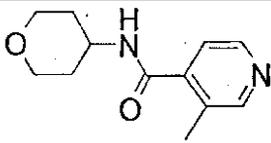
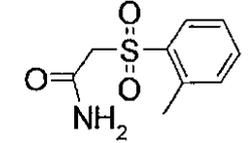
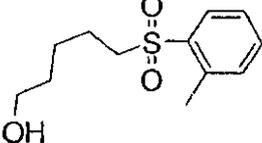
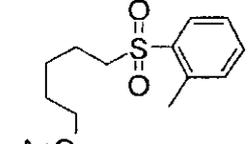
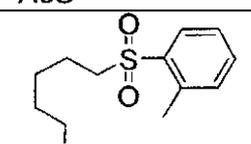
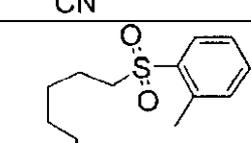
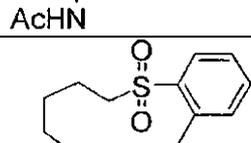
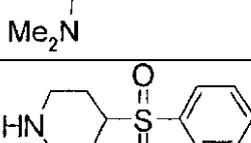
[Tabla 85]

431		E26 MS(FAB) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
432		E26 MS(FAB) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
433		E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )
434		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )
435		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )
436		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )
437		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
438		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
439		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )

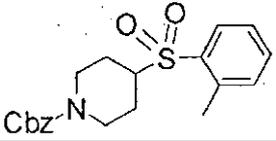
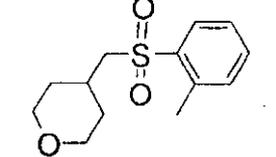
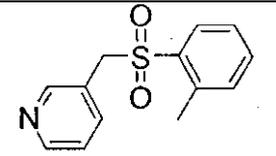
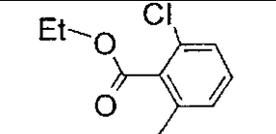
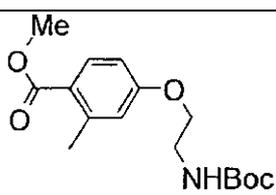
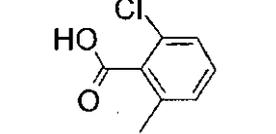
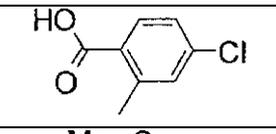
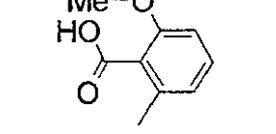
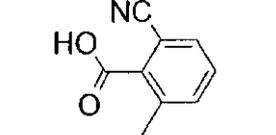
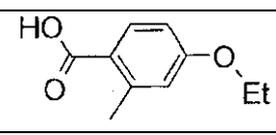
25		E25 (HCl) MS(FAB) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )
440		E6 (HCl) MS(ESI) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )
441		E6 MS(ESI) m/z: 423([M-H] <sup>-</sup> )
442		E26 (2HCl) MS(FAB) m/z: 411 ([M+H] <sup>+</sup> )
443		E30 MS(FAB) m/z: 348([M+H] <sup>+</sup> )
444		E33 MS(FAB) m/z: 334([M+H] <sup>+</sup> )
445		E23 MS(FAB) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )
446		E6 MS(FAB) m/z: 398([M+H] <sup>+</sup> )
447		E6 MS(FAB) m/z: 382([M+H] <sup>+</sup> )

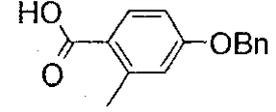
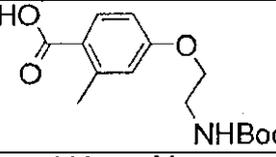
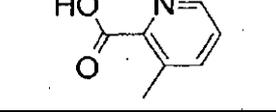
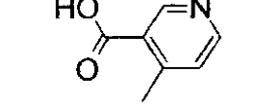
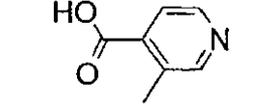
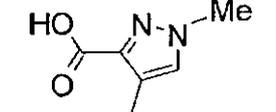
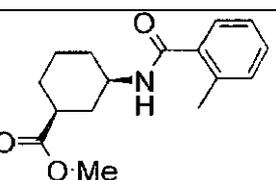
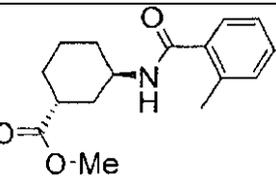
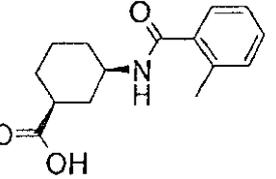
[Tabla 86]

448		E11 MS(FAB) m/z: 378([M+H] <sup>+</sup> )
449		E6 MS(FAB) m/z: 406([M+H] <sup>+</sup> )
450		E6 MS(FAB) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
451		E6 MS(FAB) m/z: 373([M+H] <sup>+</sup> )
452		E11 MS(FAB) m/z: 363([M+H] <sup>+</sup> )
453		E6 MS(FAB) m/z: 363([M+H] <sup>+</sup> )
454		E6 MS(FAB) m/z: 363([M+H] <sup>+</sup> )
455		E6 MS(FAB) m/z: 352([M+H] <sup>+</sup> )
456		E26 MS(FAB) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )
457		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
458		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )

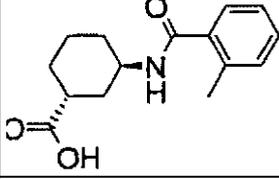
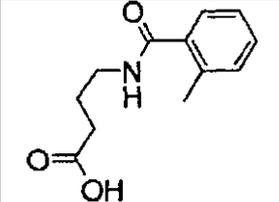
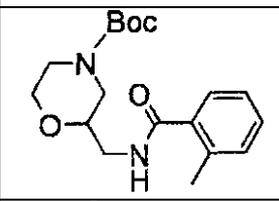
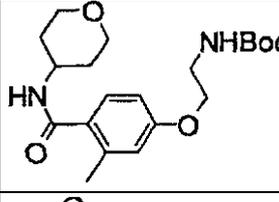
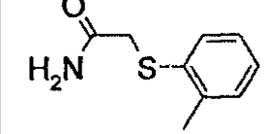
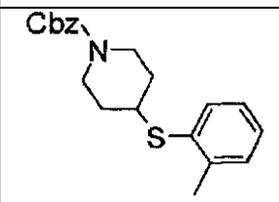
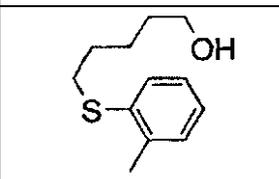
459		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
460		E12 MS(FAB) m/z: 411 ([M+H] <sup>+</sup> )
12		E12 MS(ESI) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
21		E21 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> )
461		E4 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
462		E18 MS(FAB) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
463		E24 (HCl) MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )
38		E38 MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )

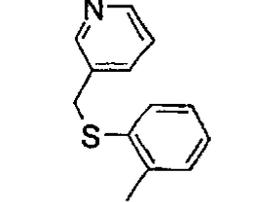
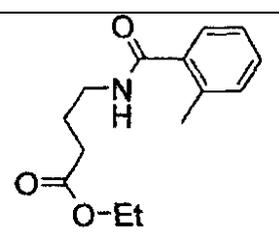
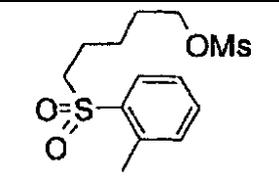
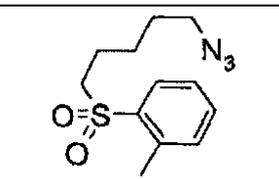
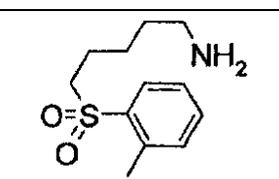
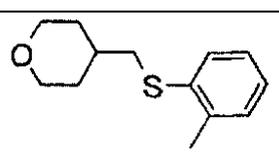
[Tabla 87]

464		E12 MS(FAB) m/z: 571 ([M+H] <sup>+</sup> )
465		E12 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
466		E12 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
467		E6 MS(FAB) m/z: 396([M+H] <sup>+</sup> )
468		E6 MS(FAB) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )
469		E33 MS(FAB) m/z: 368([M+H] <sup>+</sup> )
470		E33 MS(ESI) m/z: 366([M-H] <sup>-</sup> )
471		E33 MS(FAB) m/z: 364([M+H] <sup>+</sup> )
472		E33 MS(ESI) m/z: 357([M-H] <sup>-</sup> )
473		E33 MS(ESI) m/z: 376([M-H] <sup>-</sup> )

474		E33 MS(FAB) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
475		E33 MS(FAB) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
476		E33 MS(FAB) m/z: 335([M+H] <sup>+</sup> )
477		E33 MS(FAB) m/z: 335([M+H] <sup>+</sup> )
478		E33 MS(FAB) m/z: 335([M+H] <sup>+</sup> )
479		E33 MS(FAB) m/z: 338([M+H] <sup>+</sup> )
480		E26 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
481		E26 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
482		E33 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )

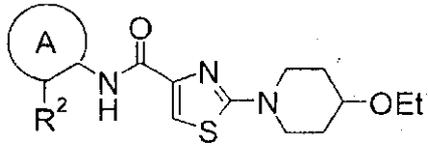
[Tabla 88]

483		E33 MS(ESI) m/z: 457([M-H] <sup>-</sup> )
484		E33 MS(ESI) m/z: 417([M-H] <sup>-</sup> )
485		E26 MS(ESI) m/z: 530([M-H] <sup>-</sup> )
486		E26 MS(FAB) m/z: 576([M+H] <sup>+</sup> )
487 #		E30 MS(ESI) m/z: 379([M+H] <sup>+</sup> )
488 #		E30 MS(FAB) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
489 #		E30 MS(FAB) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )

490 #		E30 MS(ESI) m/z: 413([M+H] <sup>+</sup> )
491		E26 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
492		E22 MS(FAB) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
16		E16 MS(FAB) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
17		E17 MS(ESI) m/z: 439([M+H] <sup>+</sup> )
493#		E23 MS(ESI) m/z: 420([M+H] <sup>+</sup> )

# Ejemplo de Referencia

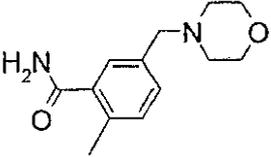
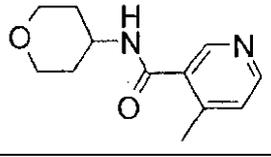
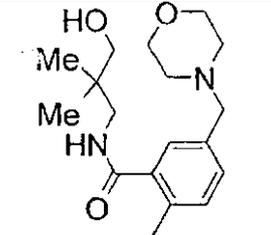
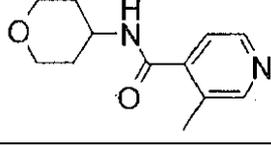
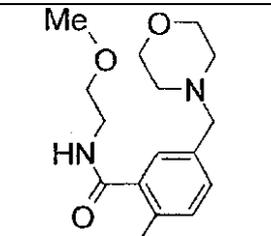
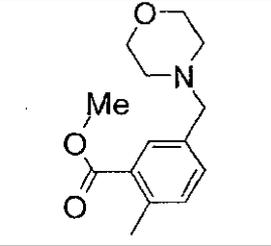
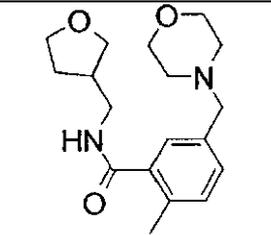
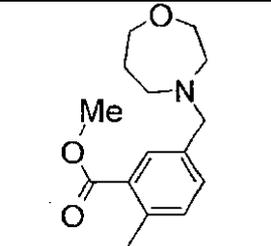
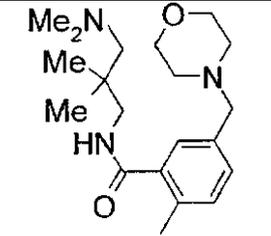
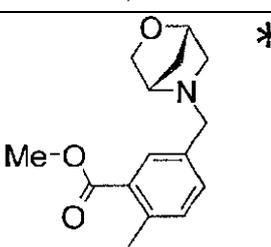
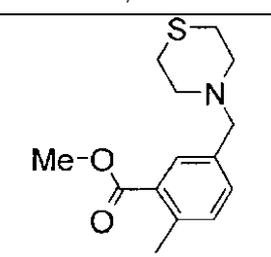
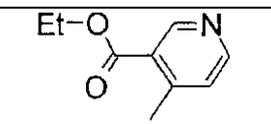
[Tabla 89]



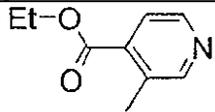
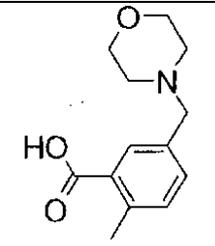
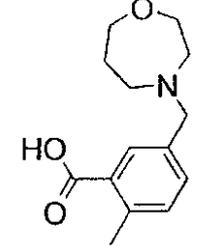
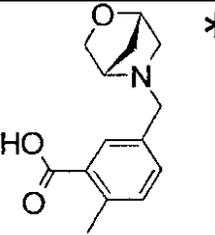
Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
494		E6 MS(ESI) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
495		E11 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
496		E11 MS(FAB) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
497		E6 MS(ESI) m/z: 430([M-H] <sup>-</sup> )
498		E11 (Fum) MS(ESI) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )
499		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )
500	* 	E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
501		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 574([M+H] <sup>+</sup> )

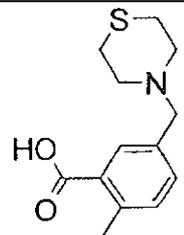
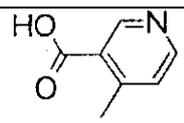
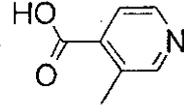
Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
502		E12 (HCl) MS(ESI) m/z: 590([M+H] <sup>+</sup> )
503		E12 (HCl) MS(FAB) m/z: 606([M+H] <sup>+</sup> )
504		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 572([M+H] <sup>+</sup> )
505		P13→E9→E33 →E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 542([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 90]

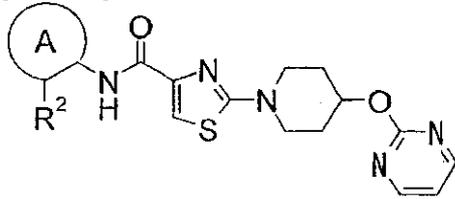
506		E26 (Fum) MS(FAB) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )	512		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
507		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 560([M+H] <sup>+</sup> )	513		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
508		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )	514		E30 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
509		E26 (Fum) MS(FAB) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )	515		E9 MS(ESI) m/z: 503([M+H] <sup>+</sup> )
510		E26 (2HCl) MS(FAB) m/z: 587([M+H] <sup>+</sup> )	516		E6 MS(ESI) m/z: 501 ([M+H] <sup>+</sup> )
511		E26 (3Fum) MS(ESI) m/z: 585([M+H] <sup>+</sup> )	517		E6 MS(ESI) m/z: 505([M+H] <sup>+</sup> )
			518		E6 MS(FAB) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 91]

519		E6 MS(FAB) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )
520		E33 MS(ESI) m/z: 475([M+H] <sup>+</sup> )
521		E33 MS(FAB) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
522	 *	E33 MS(FAB) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )

523		E33 MS(FAB) m/z: 491 ([M+H] <sup>+</sup> )
524		E33 MS(FAB) m/z: 377([M+H] <sup>+</sup> )
525		E33 MS(FAB) m/z: 377([M+H] <sup>+</sup> )

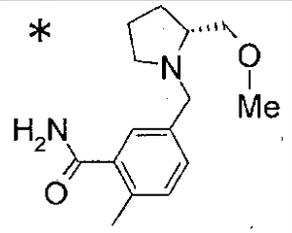
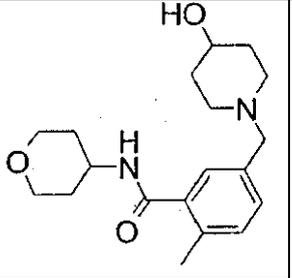
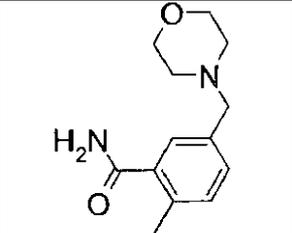
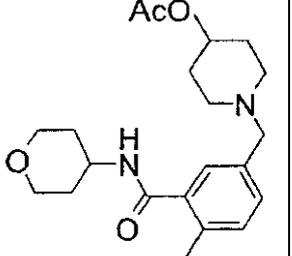
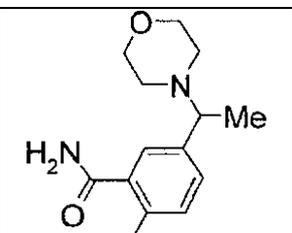
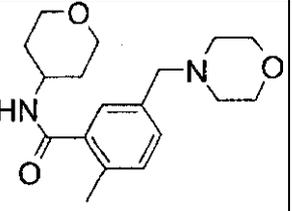
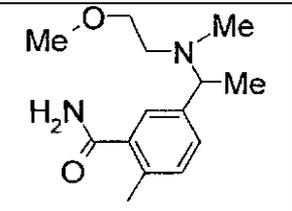
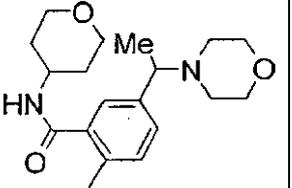
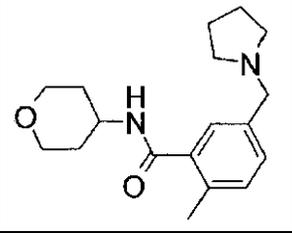
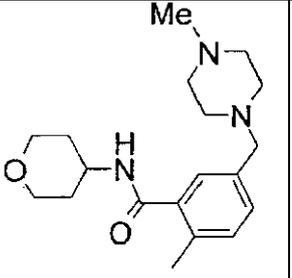
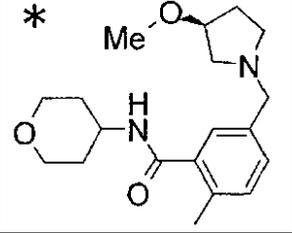
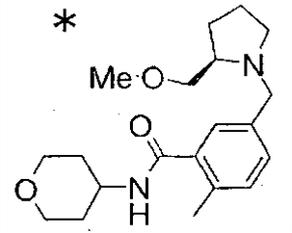
[Tabla 92]



Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
526		E6 MS(ESI) m/z: 425([M+H] <sup>+</sup> )
527		E11 MS(FAB) m/z: 511 ([M+H] <sup>+</sup> )
528		E11 MS(FAB) m/z: 483([M+H] <sup>+</sup> )
529		E11 MS(ESI) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
530		E26→E35 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )
531		E26 MS(ESI) m/z: 496([M+H] <sup>+</sup> )
532		E30 MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )
533		E24 (Fum) MS(FAB) m/z: 536([M+H] <sup>+</sup> )
534		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
535		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
536		E26 MS(ESI) m/z: 522([M+H] <sup>+</sup> )
537		E30 MS(ESI) m/z: 443([M+H] <sup>+</sup> )
538		E6 MS(ESI) m/z: 439([M+H] <sup>+</sup> )
539		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 93]

540		E26 MS(FAB) m/z: 552([M+H] <sup>+</sup> )	34		E34 (HCl) MS(ESI) m/z: 622([M+H] <sup>+</sup> )
541		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 524([M+H] <sup>+</sup> )	547		E9 (HCl) MS(ESI) m/z: 664([M+H] <sup>+</sup> )
542		E26 MS(FAB) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )	548		E26 MS(ESI) m/z: 608([M+H] <sup>+</sup> )
543		E26 MS(FAB) m/z: 540([M+H] <sup>+</sup> )	549		E26 MS(FAB) m/z: 622([M+H] <sup>+</sup> )
544		E9 (HCl) MS(FAB) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )	550		E9 (2HCl) MS(ESI) m/z: 621 ([M+H] <sup>+</sup> )
545		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 622([M+H] <sup>+</sup> )			
546		E26 MS(FAB) m/z: 636([M+H] <sup>+</sup> )			

[Tabla 94]

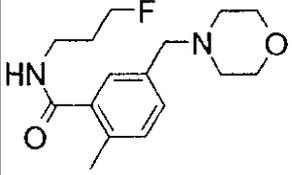
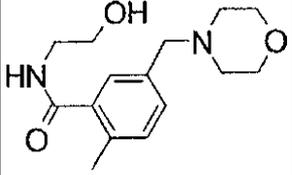
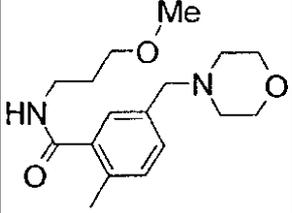
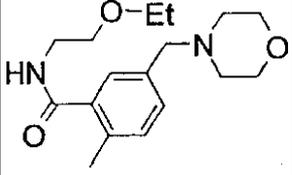
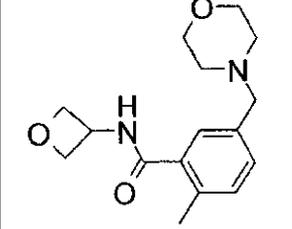
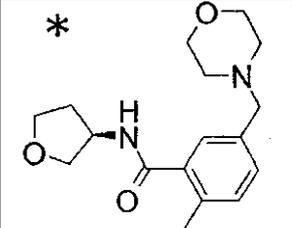
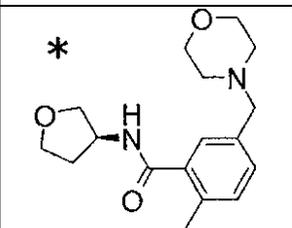
551		P2→P13→E9 (2HCl) MS(FAB) m/z: 649([M+H] <sup>+</sup> )	557		E9 (HCl) MS(FAB) m/z: 606([M+H] <sup>+</sup> )
552		E9 (HCl) MS(ESI) m/z: 649([M+H] <sup>+</sup> )	558		E26 MS(ESI) m/z: 622([M+H] <sup>+</sup> )
553		E9 (HCl) MS(ESI) m/z: 621 ([M+H] <sup>+</sup> )	559		E33→E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 606([M+H] <sup>+</sup> )
554		E9 (HCl) MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )	560		E9 MS(FAB) m/z: 622([M+H] <sup>+</sup> )
555		P2→P13→E9 (2HCl) MS(FAB) m/z: 623([M+H] <sup>+</sup> )	561		E9 (HCl) MS(ESI) m/z: 635([M+H] <sup>+</sup> )
556		E26 (Fum) MS(FAB) m/z: 624([M+H] <sup>+</sup> )	562		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )

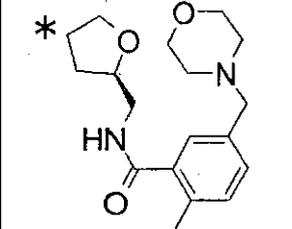
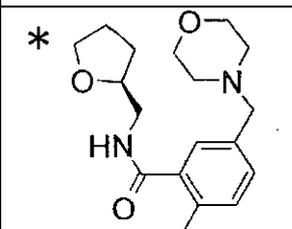
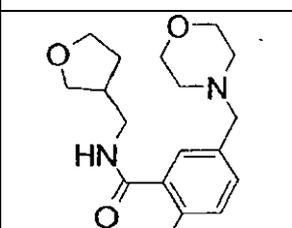
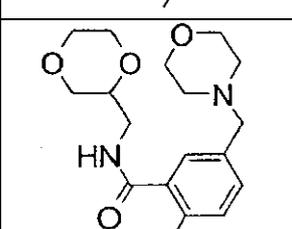
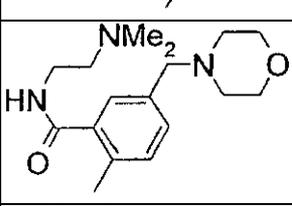
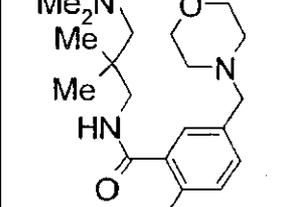
[Tabla 95]

563		E26 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
564		E26 MS(ESI) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
565		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
566		E26 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
567		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )
568		E26 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
2		E2 (HCl) MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )

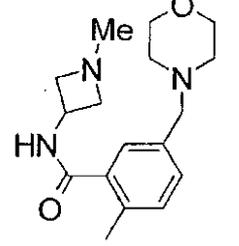
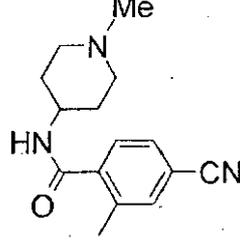
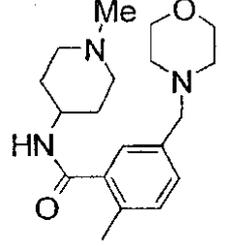
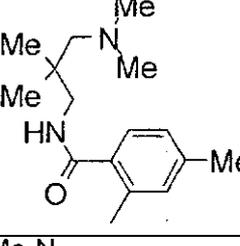
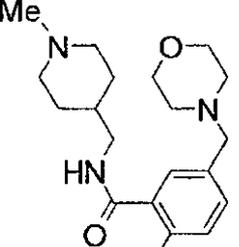
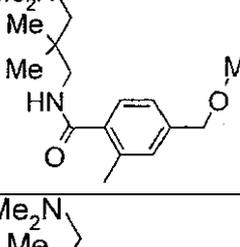
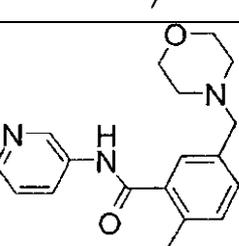
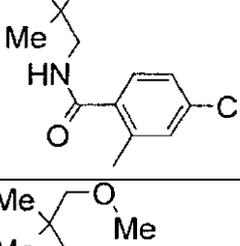
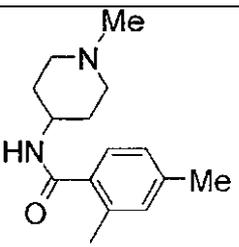
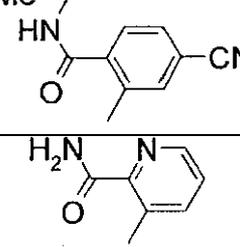
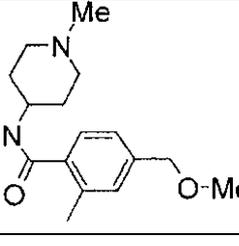
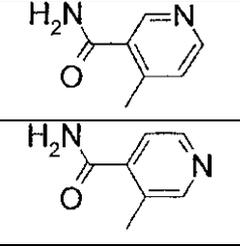
26		E26 MS(ESI) m/z: 552([M+H] <sup>+</sup> )
569		E26 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
570		E26 MS(ESI) m/z: 566([M+H] <sup>+</sup> )
571		E26 MS(ESI) m/z: 566([M+H] <sup>+</sup> )
572		E26 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )
573		E26 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
574		E26 MS(ESI) m/z: 588([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 96]

575		E26 MS(ESI) m/z: 584([M+H] <sup>+</sup> )
576		E26 MS(ESI) m/z: 568([M+H] <sup>+</sup> )
577		E26 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
578		E26 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
579		E26 MS(ESI) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
580		E26 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
581		E26 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )

582		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 608([M+H] <sup>+</sup> )
583		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 608([M+H] <sup>+</sup> )
584		E26 MS(ESI) m/z: 608([M+H] <sup>+</sup> )
585		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 624([M+H] <sup>+</sup> )
586		E26 (2Fum) MS(FAB) m/z: 595([M+H] <sup>+</sup> )
587		E26 (2Fum) MS(ESI) m/z: 637([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 97]

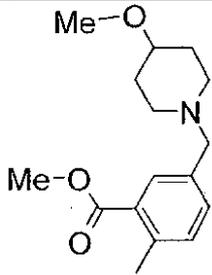
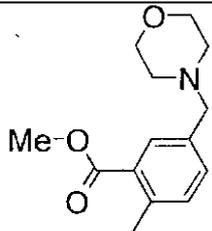
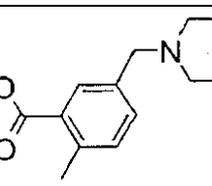
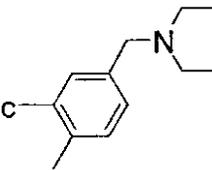
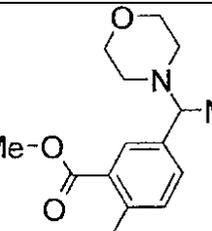
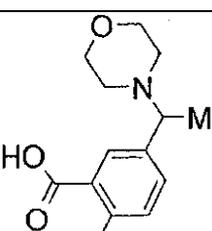
588		E26 (2Fum) MS(ESI) m/z: 593([M+H] <sup>+</sup> )	594		E26 MS(ESI) m/z: 547([M+H] <sup>+</sup> )
589		E26 (2Fum) MS(FAB) m/z: 621 ([M+H] <sup>+</sup> )	595		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 552([M+H] <sup>+</sup> )
590		E26 (Fum) MS(FAB) m/z: 635([M+H] <sup>+</sup> )	596		E26 MS(FAB) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
591		E9 (2HCl) MS(ESI) m/z: 601 ([M+H] <sup>+</sup> )	597		E26 MS(FAB) m/z: 563([M+H] <sup>+</sup> )
592		E26 MS(ESI) m/z: 536([M+H] <sup>+</sup> )	598		E26 MS(ESI) m/z: 548([M-H] <sup>-</sup> )
593		E26 MS(ESI) m/z: 566([M+H] <sup>+</sup> )	599		E6 MS(FAB) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )
			600		E6 MS(FAB) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )
			601		E6 MS(ESI) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )

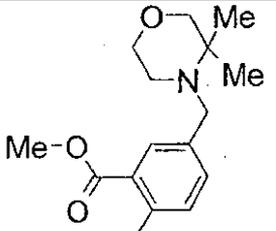
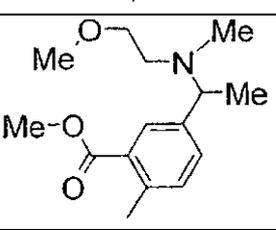
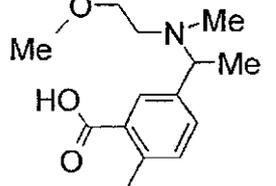
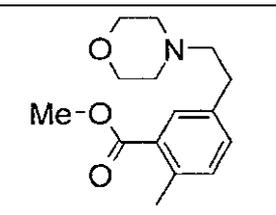
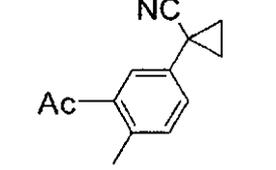
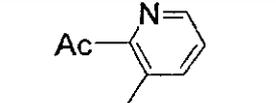
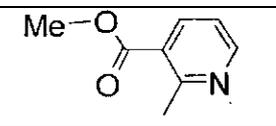
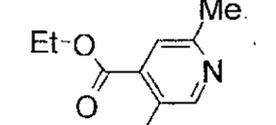
[Tabla 98]

602		E26 MS(FAB) m/z: 510([M+H] <sup>+</sup> )
603		E26 MS(FAB) m/z: 510([M+H] <sup>+</sup> )
604		E26 MS(ESI) m/z: 524([M+H] <sup>+</sup> )
605		E26 MS(ESI) m/z: 511 ([M+H] <sup>+</sup> )
606		E26 MS(ESI) m/z: 429([M+H] <sup>+</sup> )
607		E26 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )
608		E33 MS(ESI) m/z: 424([M-H] <sup>-</sup> )
609		E6 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
610		E6 MS(ESI) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
611		E6 MS(ESI) m/z: 496([M+H] <sup>+</sup> )
612		E30 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )

613		E33 MS(FAB) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
614		E33 MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
615		E33 MS(FAB) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
616		E23 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
617		E33 MS(ESI) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
618		E23 MS(FAB) m/z: 567([M+H] <sup>+</sup> )
619		E33 MS(FAB) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 99]

620		E23 MS(ESI) m/z: 567([M+H] <sup>+</sup> )
6		E6 MS(ESI) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
33		E33 MS(ESI) m/z: 525([M+H] <sup>+</sup> )
621		E6 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
622		E23 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
623		E33 MS(ESI) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )

624		E23 MS(ESI) m/z: 567([M+H] <sup>+</sup> )
625		E23 (HCl) MS(ESI) m/z: 555([M+H] <sup>+</sup> )
626		E33 MS(ESI) m/z: 541 ([M+H] <sup>+</sup> )
627		E6 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
628		E6 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
629		E6 MS(ESI) m/z: 425([M+H] <sup>+</sup> )
630		E6 MS(ESI) m/z: 441 ([M+H] <sup>+</sup> )
631		E23 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )

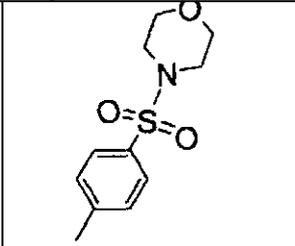
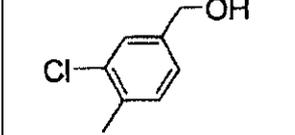
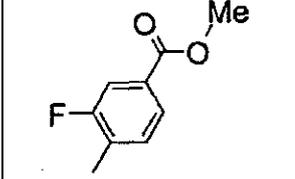
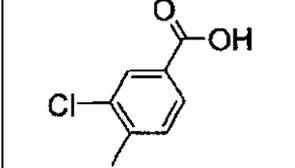
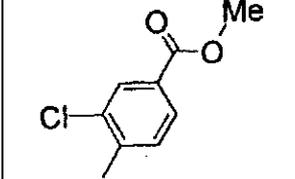
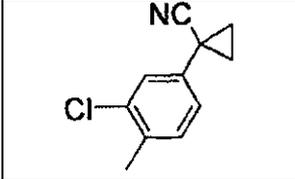
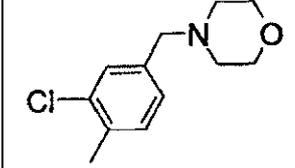
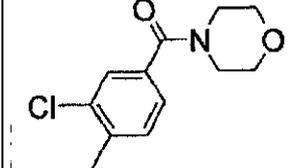
[Tabla 100]

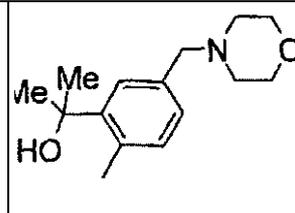
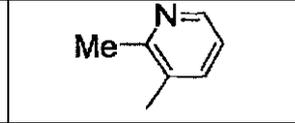
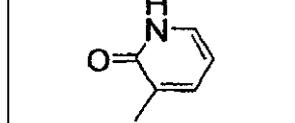
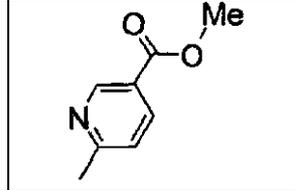
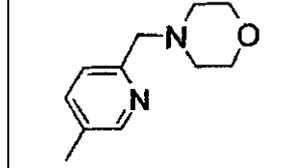
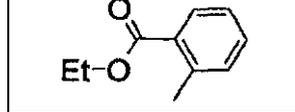
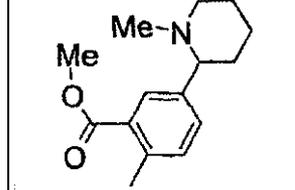
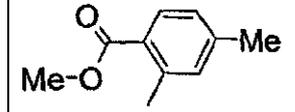
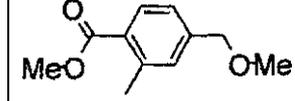
632		E6 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
633		E33 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
634		E30 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
635		E30 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
636#		E30 MS(ESI) m/z: 382([M+H] <sup>+</sup> )
637#		E30 MS(ESI) m/z: 400([M+H] <sup>+</sup> )
638 #		E30 MS(ESI) m/z: 416([M+H] <sup>+</sup> )
639 #		E30 MS(ESI) m/z: 396([M+H] <sup>+</sup> )
640 #		E30 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
641 #		E30 MS(ESI) m/z: 450([M+H] <sup>+</sup> )
642 #		E30 MS(ESI) m/z: 412([M+H] <sup>+</sup> )
643 #		E30 MS(ESI) m/z: 407([M+H] <sup>+</sup> )

644 #		E30 MS(ESI) m/z: 453([M+H] <sup>+</sup> )
645 #		E30 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
646 #		E28 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
647 #		E30 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )
648 #		E30 MS(ESI) m/z: 481([M+H] <sup>+</sup> )
649 #		E30 (2HCl) MS(ESI) m/z: 494[M+H] <sup>+</sup> )
650 #		E30 MS(ESI) m/z: 495([M+H] <sup>+</sup> )
651 #		E30 MS(ESI) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

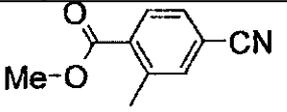
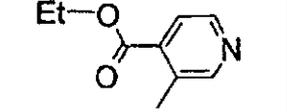
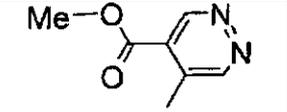
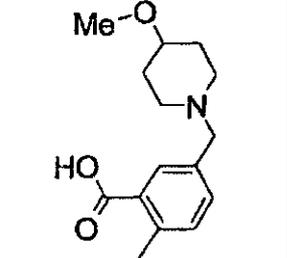
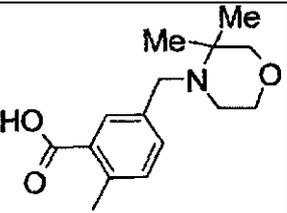
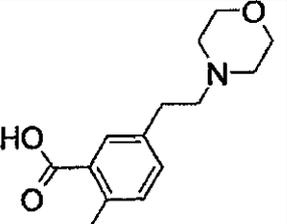
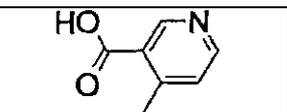
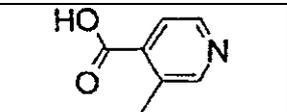
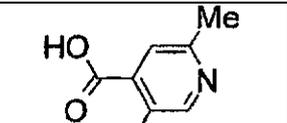
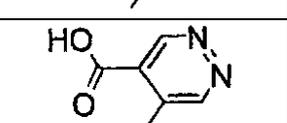
[Tabla 101]

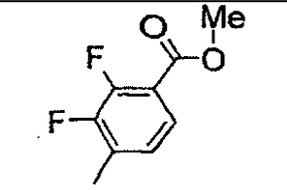
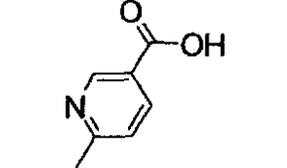
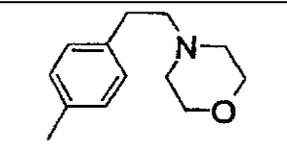
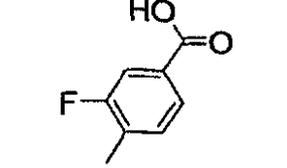
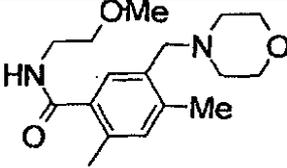
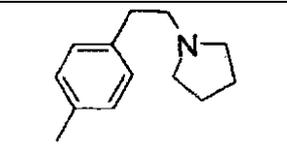
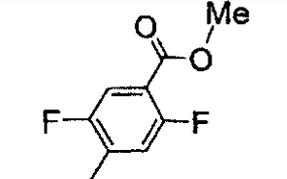
652 #		E30 MS(ESI) m/z; 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
3 #		E3 MS(ESI) m/z: 446([M+H] <sup>+</sup> )
653 #		E6 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
654 #		E33 MS(ESI) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
655 #		E30 MS(ESI) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )
656 #		E30 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
657 #		E22→E13 MS(ESI) m/z: 515([M+H] <sup>+</sup> )
658 #		E26 MS(ESI) m/z. 529([M+H] <sup>+</sup> )

7 #		E7 (HCl) MS(ESI) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
659 #		E6 MS(ESI) m/z: 397([M+H] <sup>+</sup> )
660 #		E6 MS(ESI) m/z: 399([M+H] <sup>+</sup> )
661 #		E6 MS(ESI) m/z: 441 ([M+H] <sup>+</sup> )
662#†		E30 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> ),
663		E6 MS(ESI) m/z: 452([M-H] <sup>-</sup> )
664		E6 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )
665		E6 MS(ESI) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
666		E6 MS(ESI) m/z: 485([M+2H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

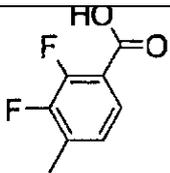
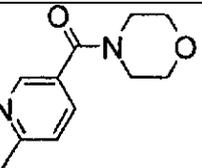
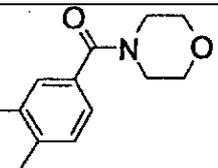
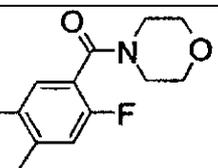
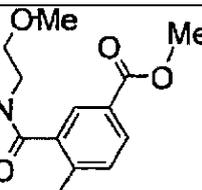
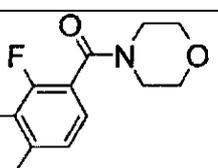
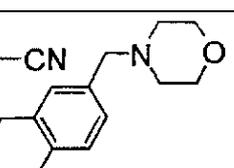
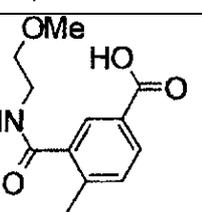
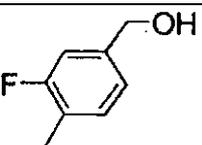
[Tabla 102]

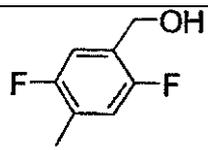
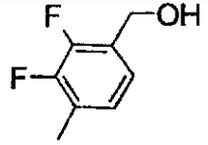
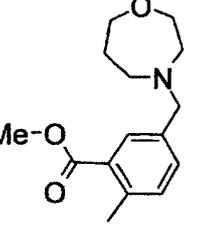
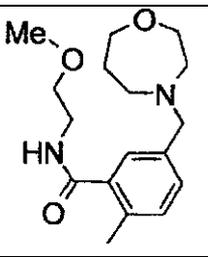
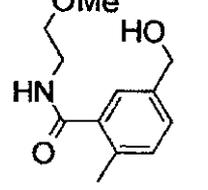
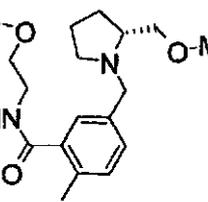
667		E6 MS(ESI) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
668		E11 MS(FAB) m/z: 455([M+H] <sup>+</sup> )
669		E6 MS(ESI) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )
670		E33 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
671		E33 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
672		E33 MS(ESI) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
673		E11→E33 MS(FAB) m/z: 425([M-H] <sup>-</sup> )
674		E33 MS(ESI) m/z: 427([M+H] <sup>+</sup> )
675		E33 MS(ESI) m/z: 441 ([M+H] <sup>+</sup> )
676		E33 MS(ESI) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )

677 #		E6 MS(ESI) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )
678 #		E33 MS(ESI) m/z: 427([M+H] <sup>+</sup> )
679 #		E30 MS(ESI) m/z: 495([M+H] <sup>+</sup> )
680 #		E33 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
681		E9 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
682 #		E30 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
39 #		E39 MS(ESI) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

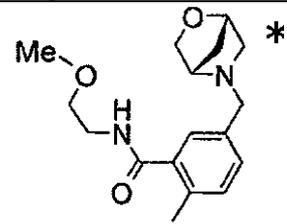
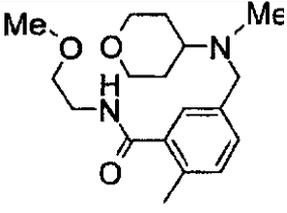
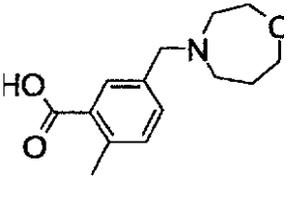
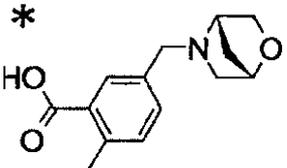
[Tabla 103]

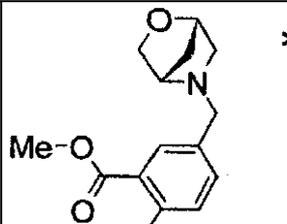
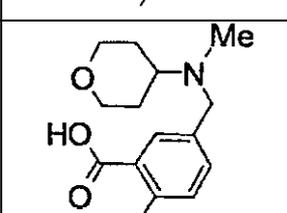
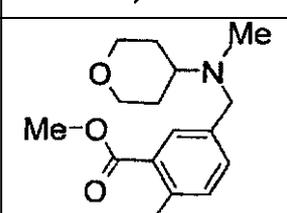
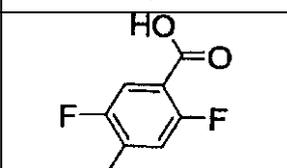
683 #		E33 MS(ESI) m/z: 462([M+H] <sup>+</sup> )
684 #		E30 MS(ESI) m/z: 496([M+H] <sup>+</sup> )
685 #		E30 MS(ESI) m/z: 513([M+H] <sup>+</sup> )
686 #		E30 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
687		E9 MS(ESI) m/z: 541 ([M+H] <sup>+</sup> )
688 #		E30 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
689		E30 MS(ESI) m/z: 563([M+H] <sup>+</sup> )
690		E33 MS(ESI) m/z: 527([M+H] <sup>+</sup> )
691 #		E3 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )

692 #		E3 MS(ESI) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )
693 #		E3 MS(ESI) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )
694		E23 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
695		E30 (Fum) MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
696		E3 MS(ESI) m/z: 513([M+H] <sup>+</sup> )
697		E30 (Fum) MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

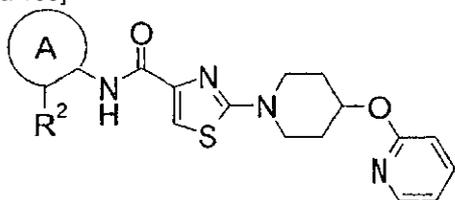
[Tabla 104]

698		E30 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
699		E30 (Fum) MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
700		E33 MS(ESI) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
701		E33 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )

702		E23 MS(ESI) m/z: 551 ([M+H] <sup>+</sup> )
703		E33 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
704		E23 MS(ESI) m/z: 567([M+H] <sup>+</sup> )
705 #		E6 MS(ESI) m/z: 460([M-H] <sup>-</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

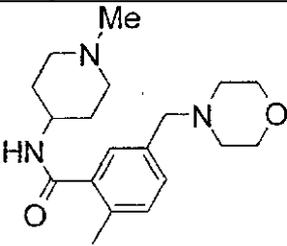
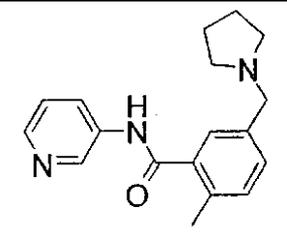
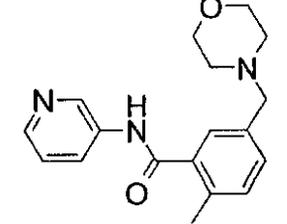
[Tabla 105]

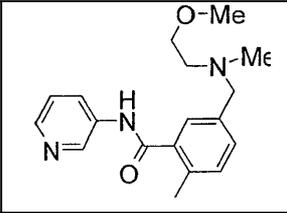
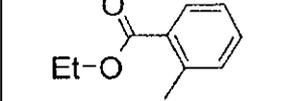


Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin. (Sal) Dat
706		E33 MS(ESI) m/z: 423([M-H]-)
707		E6 MS(ESI) m/z: 424([M+H]+)
708		E6 MS(ESI) m/z: 423([M+H]+)
709		E6 MS(ESI) m/z: 459([M+H]+)
710		E11 MS(FAB) m/z: 510([M+H]+)
711		E11 MS(FAB) m/z: 482([M+H]+)
712		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 537([M+H]+)
713		E24 (Fum) MS(FAB) m/z: 535([M+H]+)

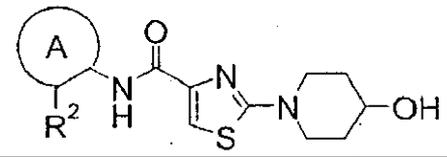
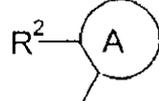
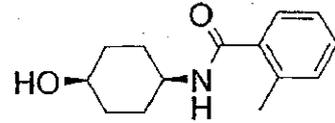
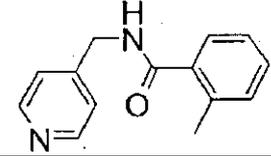
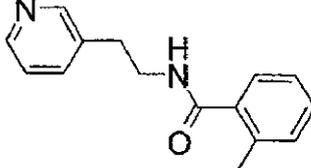
Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin. (Sal) Dat
714		E26→E35 MS(ESI) m/z: 507([M+H]+)
715		E33 MS(FAB) m/z: 524([M+H]+)
716		E6 MS(FAB) m/z: 538([M+H]+)
717		E9 (2HCl) MS(ESI) m/z: 609([M+H]+)
718		E26 MS(ESI) m/z: 636([M+H]+)

[Tabla 106]

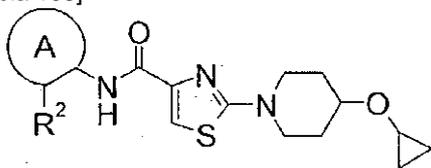
719		E26 MS(ESI) m/z: 620([M+H] <sup>+</sup> )
720		E9 (3HCl) MS(ESI) m/z: 584([M+H] <sup>+</sup> )
721		E9 (3HCl) MS(ESI) m/z: 600([M+H] <sup>+</sup> )

722		E9 (3HCl) MS(ESI) m/z: 602([M+H] <sup>+</sup> )
723		E6 MS(API) m/z: 453([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 107]

		
Ej.		Sin (Sal) Dat
724		E30 MS(ESI) m/z: 443([M-H] <sup>-</sup> )
725		E28 MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
726		E28 (HCl) MS(FAB) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )

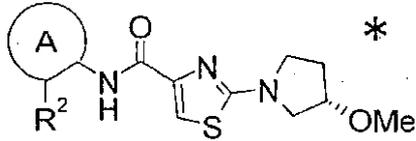
[Tabla 108]



Ej.		Sin (Sal) Dat
727		E9 MS(ESI) m/z: 501 ([M+H] <sup>+</sup> )
728		E33 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )

729		E30 MS(ESI) m/z: 514([M+H] <sup>+</sup> )
730		E30 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )

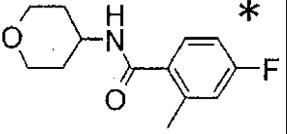
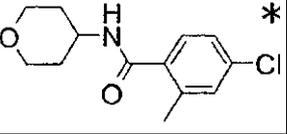
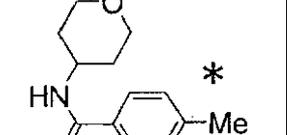
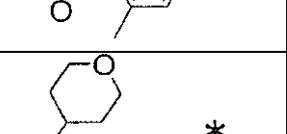
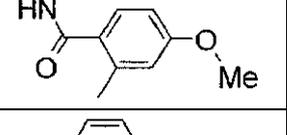
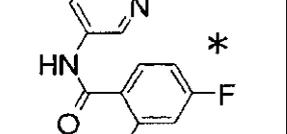
[Tabla 109]

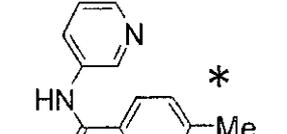
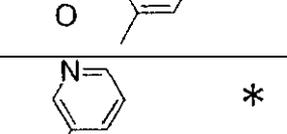
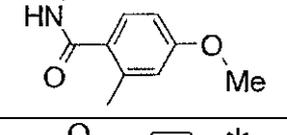
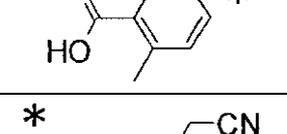
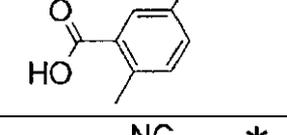


Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin. (Sal) Dat
731		E30 MS(FAB) m/z: 362([M+H] <sup>+</sup> )
732		E11 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
733		E11 MS(FAB) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )
734		E11 (Fum) MS(ESI) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
735		E26 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
736		E26 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )

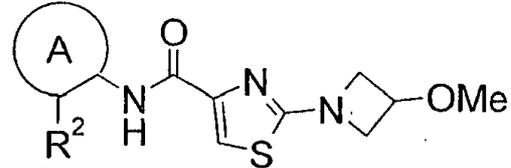
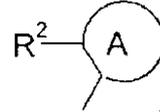
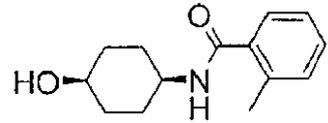
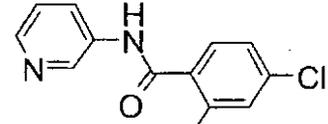
Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin. (Sal) Dat
737		E26 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
738		E26 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
739		E30 MS(ESI) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )
740		E26 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
741		E30 MS(ESI) m/z: 427([M+H] <sup>+</sup> )
742		E26 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )

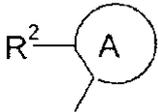
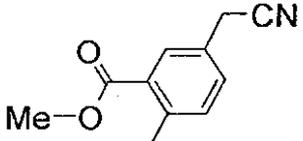
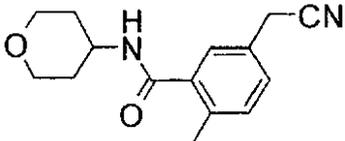
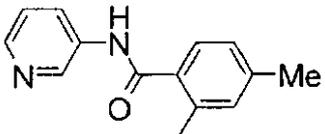
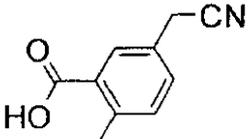
[Tabla 110]

743		E30 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
744		E11 MS(FAB) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
745		E30 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
746		E11 MS(FAB) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
747		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )
748		E11 (HCl) MS(ESI) m/z: 456([M-H] <sup>-</sup> )

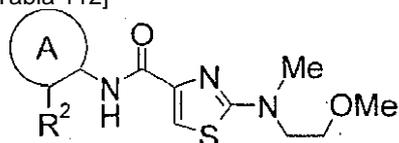
749		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
750		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
751		E33 MS(ESI) m/z: 346([M-H] <sup>-</sup> )
752		E33 MS(ESI) m/z: 385([M-H] <sup>-</sup> )
753		E33 MS(ESI) m/z: 413([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 111]

		
Ej.		Sin (Sal) Dat
27		E27 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )
754		E11 MS(FAB) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.		Sin (Sal) Dat
755		E30 MS(ESI) m/z: 387([M+H] <sup>+</sup> )
756		E26 MS(ESI) m/z: 456([M+H] <sup>+</sup> )
757		E11 MS(FAB) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
758		E33 MS(ESI) m/z: 371 ([M-H] <sup>-</sup> )

[Tabla 112]



Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin (Sal) Dat
759		E26 MS(FAB) m/z: 335([M+H] <sup>+</sup> )
760		E6 MS(FAB) m/z: 389([M+H] <sup>+</sup> )
761		E30 MS(FAB) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )
762		E26 MS(ESI) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
763		E26 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
764		E26 MS(FAB) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
765		E26 MS(FAB) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin (Sal) Dat
766		E6 MS(FAB) m/z: 393([M+H] <sup>+</sup> )
767		E26 MS(FAB) m/z: 407([M+H] <sup>+</sup> )
768		E26 MS(ESI) m/z: 407([M+H] <sup>+</sup> )
769		E26 MS(FAB) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )
770		E26 MS(FAB) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )
771		E6 MS(FAB) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )
772		E30 MS(ESI) m/z: 390([M-H] <sup>-</sup> )

[Tabla 113]

773		E30 (HCl) MS(FAB) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )	781		E26→E35 (Fum) MS(ESI) m/z: 420([M+H] <sup>+</sup> )
774		E26 MS(FAB) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )	782		E26→E35 (HCl) MS(ESI) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
775		E26 MS(FAB) m/z: 446([M+H] <sup>+</sup> )	783		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )
776		E6 MS(FAB) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )	784		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )
777		E33 (Na) MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )	785		E26→E35→E24 (Fum) MS(ESI) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
778		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 392([M+H] <sup>+</sup> )	786		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )
779		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 420([M+H] <sup>+</sup> )			
780		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 434([M+H] <sup>+</sup> )			

[Tabla 114]

787		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )	795		E6 MS(FAB) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )
788		E24 (HCl) MS(FAB) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )	796		E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 434([M+H] <sup>+</sup> )
789		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )	797		E1 (HCl) MS(FAB) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )
790		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )	798		E1 (HCl) MS(FAB) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
791		E26→E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )	799		E1 (HCl) MS(FAB) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )
792		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 446([M+H] <sup>+</sup> )	800		E6 MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
793		E26 →E35 (Fum) MS(FAB) m/z: 432([M+H] <sup>+</sup> )			
794		E26 MS(FAB) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )			

[Tabla 115]

801		E6 MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
802		E26 MS(FAB) m/z: 453([M+H] <sup>+</sup> )
803		E26 MS(FAB) m/z: 497([M+H] <sup>+</sup> )
804		E26 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
805		E26 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
806		E33→E26 MS(FAB) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
807		E6 MS(FAB) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
808		E6 MS(ESI) m/z: 449([M-H] <sup>-</sup> )

809		E26 MS(FAB) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
810		E26 MS(FAB) m/z: 491 ([M+H] <sup>+</sup> )
811		E26 MS(ESI) m/z: 519([M+H] <sup>+</sup> )
812		E26 MS(ESI) m/z: 505([M+H] <sup>+</sup> )
813		E26 MS(ESI) m/z: 583([M+H] <sup>+</sup> )
37		E37 MS(FAB) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
814		E26 MS(FAB) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 116]

815		E26 MS(FAB) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
816		E26 MS(FAB) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
817		E26 MS(FAB) m/z: 519([M+H] <sup>+</sup> )
35		E35 (HCl) MS(FAB) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )
818		E12 MS(FAB) m/z: 555([M+H] <sup>+</sup> )
18		E18 MS(FAB) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
20		E20 MS(FAB) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )

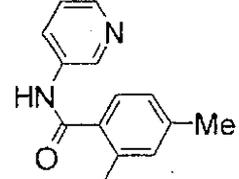
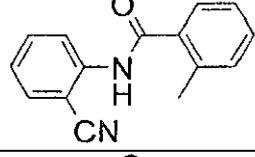
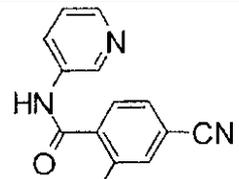
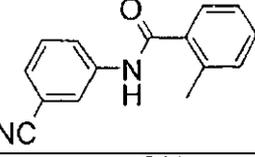
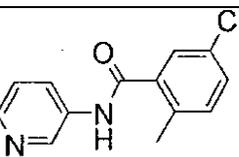
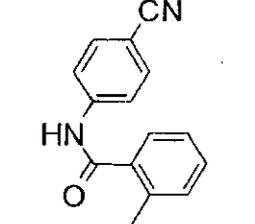
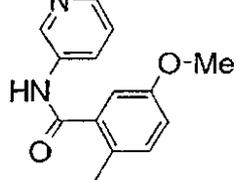
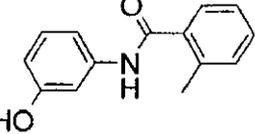
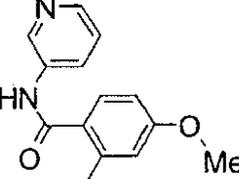
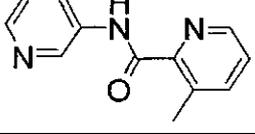
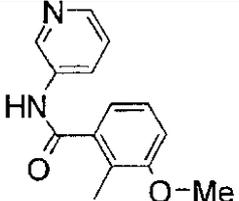
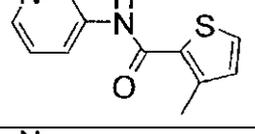
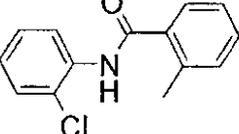
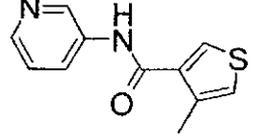
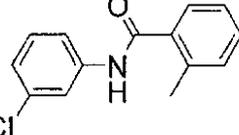
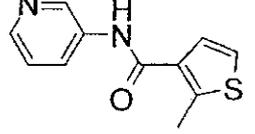
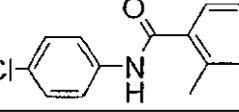
819		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
820		E26 MS(ESI) m/z: 458([M+H] <sup>+</sup> )
821		E26 MS(ESI) m/z: 484([M+H] <sup>+</sup> )
822		E26 MS(FAB) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
823		E26 MS(FAB) m/z: 462([M+H] <sup>+</sup> )
824		E26 MS(FAB) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )
4		E4 MS(ESI) m/z: 456([M-H] <sup>-</sup> )

[Tabla 117]

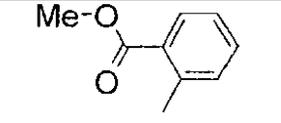
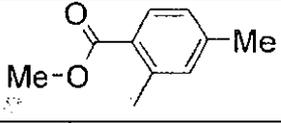
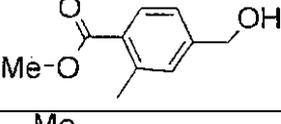
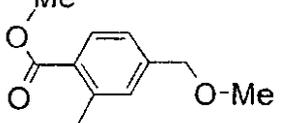
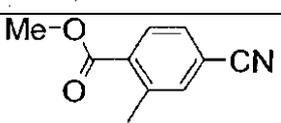
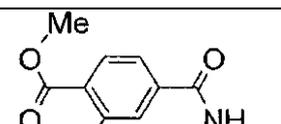
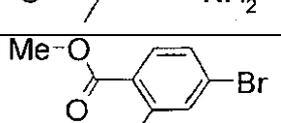
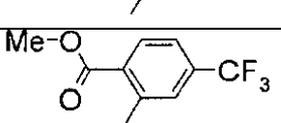
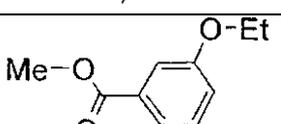
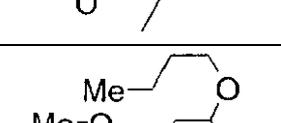
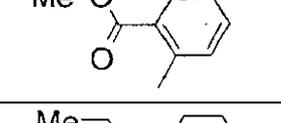
825		E26 MS(FAB) m/z: 369([M+H] <sup>+</sup> )
826		E26 MS(ESI) m/z: 374([M+H] <sup>+</sup> )
827		E35 (HCl) MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
828		E26 MS(ESI) m/z: 571 ([M+H] <sup>+</sup> )
829		E26 MS(ESI) m/z: 446([M+H] <sup>+</sup> )
830		E33-E26 MS(ESI) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
831		E26 MS(ESI) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
832		E26 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )

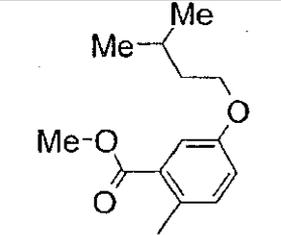
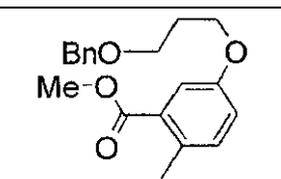
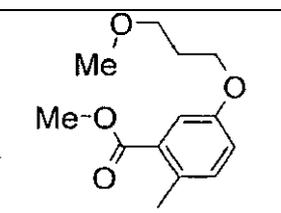
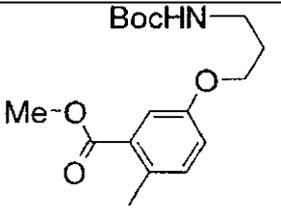
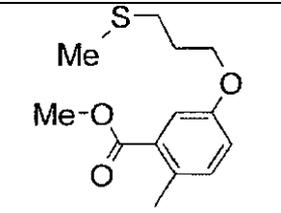
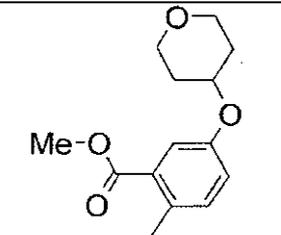
833		E26 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
834		E26 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
835		E6 (HCl) MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
836		E30 (HCl) MS(FAB) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
837		E30 (HCl) MS(FAB) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
838		E6 (HCl) MS(FAB) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 118]

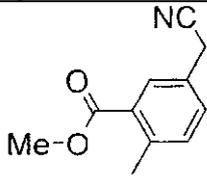
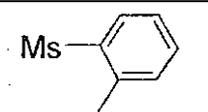
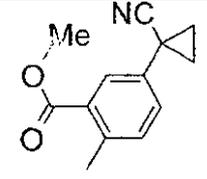
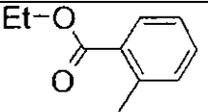
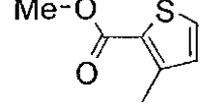
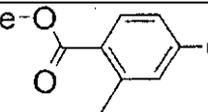
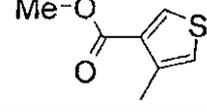
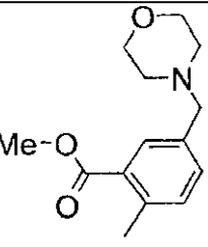
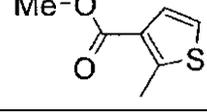
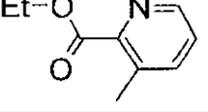
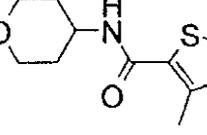
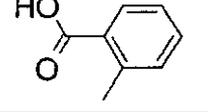
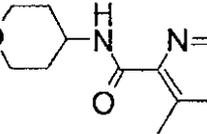
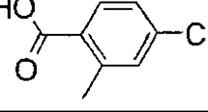
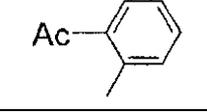
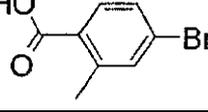
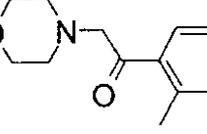
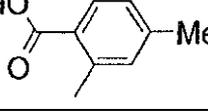
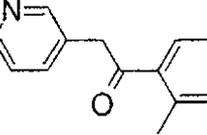
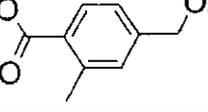
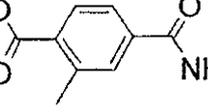
839		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 426([M+H] <sup>+</sup> )	848		E6 MS(FAB) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
840		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )	849		E6 MS(FAB) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
841		E11 (HCl) MS(FAB) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )	850		E6 MS(FAB) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
842		E30 (2HCl) MS(ESI) m/z: 440([M-H] <sup>-</sup> )	851		E6 MS(ESI) m/z: 427([M+H] <sup>+</sup> )
843		E30 (HCl) MS(FAB) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )	852		E33→E26 (2HCl) MS(FAB) m/z: 413([M+H] <sup>+</sup> )
844		E6 (HCl) MS(ESI) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )	853		E26 MS(ESI) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
845		E6 MS(FAB) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )	854		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
846		E6 MS(FAB) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )	855		E26 MS(ESI) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
847		E6 MS(FAB) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )			

[Tabla 119]

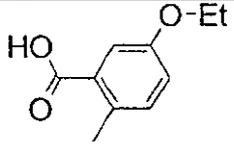
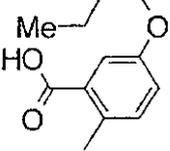
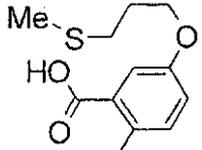
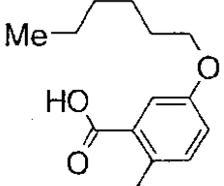
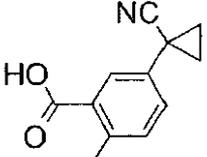
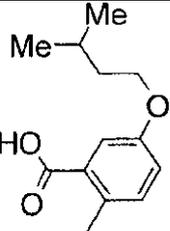
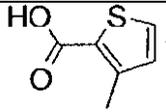
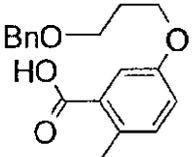
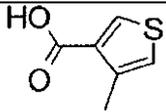
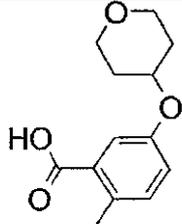
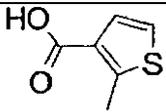
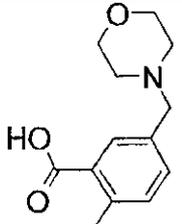
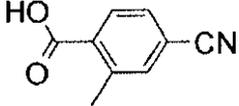
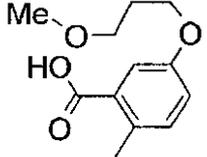
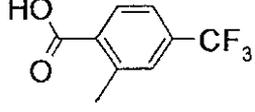
856		E23 MS(FAB) m/z: 350([M+H] <sup>+</sup> )
857		E30 MS(ESI) m/z: 364([M+H] <sup>+</sup> )
858		E30 MS(FAB) m/z: 380([M+H] <sup>+</sup> )
859		E6 MS(FAB) m/z: 394([M+H] <sup>+</sup> )
860		E6 MS(FAB) m/z: 375([M+H] <sup>+</sup> )
861		E6 MS(FAB) m/z: 393([M+H] <sup>+</sup> )
862		E6 MS(ESI) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )
863		E6 MS(FAB) m/z: 418([M+H] <sup>+</sup> )
864		P63→E6 MS(FAB) m/z: 394([M+H] <sup>+</sup> )
865		P63→E6 MS(FAB) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )
866		P63→E6 MS(FAB) m/z: 450([M+H] <sup>+</sup> )

867		E6 MS(FAB) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
868		E6 MS(FAB) m/z: 514([M+H] <sup>+</sup> )
869		E6 MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
870		E6 MS(FAB) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
871		E6 MS(FAB) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
872		E6 MS(FAB) m/z: 450([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 120]

873		E30 MS(FAB) m/z: 389([M+H] <sup>+</sup> )	881		E11 MS(ESI) m/z: 370([M+H] <sup>+</sup> )
874		E30 MS(ESI) m/z: 415([M+H] <sup>+</sup> )	882		E6 MS(ESI) m/z: 364([M+H] <sup>+</sup> )
875		E23 MS(FAB) m/z: 356([M+H] <sup>+</sup> )	883		E6 MS(FAB) m/z: 384([M+H] <sup>+</sup> )
876		E23 MS(FAB) m/z: 356([M+H] <sup>+</sup> )	884		E6 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
877		E23 MS(FAB) m/z: 356([M+H] <sup>+</sup> )	885		E6 MS(FAB) m/z: 365([M+H] <sup>+</sup> )
878		E26 MS(FAB) m/z: 425([M+H] <sup>+</sup> )	886		E33 MS(ESI) m/z: 334([M-H] <sup>-</sup> )
879		E33→E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 420([M+H] <sup>+</sup> )	887		E33 MS(FAB) m/z: 370([M+H] <sup>+</sup> )
880		E11 MS(ESI) m/z: 334([M+H] <sup>+</sup> )	888		E33 MS(FAB) m/z: 414([M+H] <sup>+</sup> )
8		E8 (HCl) MS(FAB) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )	889		E33 MS(ESI) m/z: 348([M-H] <sup>-</sup> )
10		E10 MS(FAB) m/z: 411 ([M+H] <sup>+</sup> )	890		E33 MS(ESI) m/z: 364([M-H] <sup>-</sup> )
			891		E33 MS(FAB) m/z: 379([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 121]

892		E33 MS(FAB) m/z: 380([M+H] <sup>+</sup> )	899		E33 MS(FAB) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
893		E33 MS(FAB) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )	900		E33 MS(FAB) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
894		E33 MS(ESI) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )	901		E33 MS(ESI) m/z: 401 ([M+H] <sup>+</sup> )
895		E33 MS(ESI) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )	902		E33 MS(ESI) m/z: 342([M+H] <sup>+</sup> )
896		E33 MS(FAB) m/z: 500([M+H] <sup>+</sup> )	903		E 33 MS(ESI) m/z: 342([M+H] <sup>+</sup> )
897		E33 MS(FAB) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )	904		E33 MS(ESI) m/z: 342([M+H] <sup>+</sup> )
898		E33 MS(ESI) m/z: 433([M-H] <sup>-</sup> )	905		E33 MS(FAB) m/z: 361 ([M+H] <sup>+</sup> )
			906		E33 MS(FAB) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
			907		E33 MS(FAB) m/z: 404([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 122]

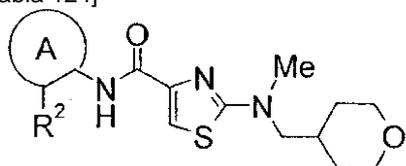
908		E33 MS(ESI) m/z: 375([M+H] <sup>+</sup> )
909		E26 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )

910		E26 MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
-----	--	---

[Tabla 123]

Ej.		Sin (Sal) Dat
911		E11 MS(ESI) m/z: 435([M+H] <sup>+</sup> )
912		E11 (Fum) MS(ESI) m/z: 462([M+H] <sup>+</sup> )

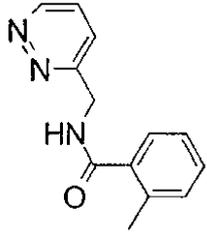
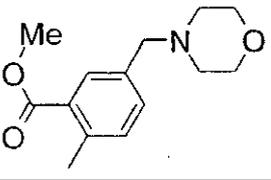
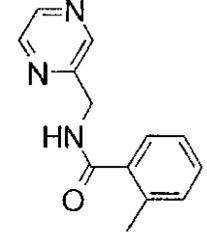
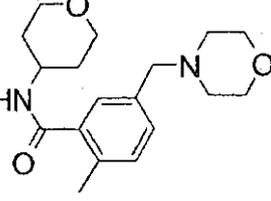
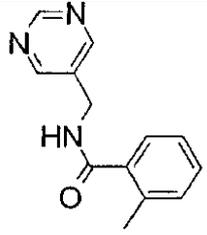
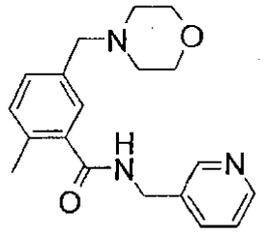
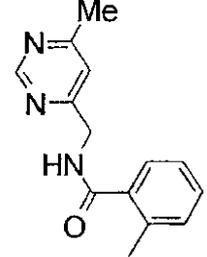
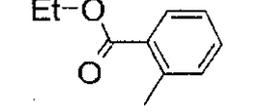
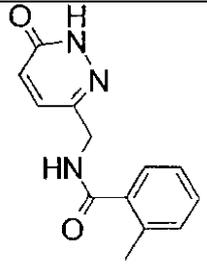
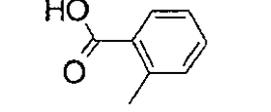
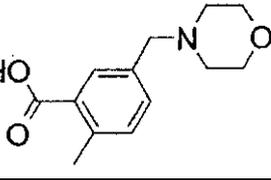
[Tabla 124]



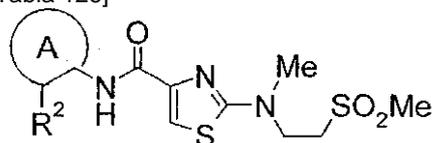
Ej.	R <sup>2</sup> -A	Sin (Sal) Dat
913		E6 MS(ESI) m/z: 390([M+H] <sup>+</sup> )
32		E32 MS(ESI) m/z: 374([M+H] <sup>+</sup> )
914		E31 MS(ESI) m/z: 375([M+H] <sup>+</sup> )
915		E26 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
916		E26 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
917		E26 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
918		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> -A	Sin (Sal) Dat
919		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 486([M+H] <sup>+</sup> )
920		E26→E35 (Fum) MS(ESI) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )
921		E30 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
922		E33 MS(ESI) m/z: 510([M+H] <sup>+</sup> )
923		E31 MS(ESI) m/z: 524([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 125]

924		E31 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )	929		E30 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
925		E31 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )	930		E26 MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )
926		E31 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )	31		E31 MS(ESI) m/z: 565([M+H] <sup>+</sup> )
927		E31 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )	931		E6 MS(ESI) m/z: 404([M+H] <sup>+</sup> )
928		E31 MS(ESI) m/z: 483([M+H] <sup>+</sup> )	932		E33 MS(ESI) m/z: 374([M-H] <sup>-</sup> )
			933		E33 (HCl) MS(ESI) m/z: 475([M+H] <sup>+</sup> )

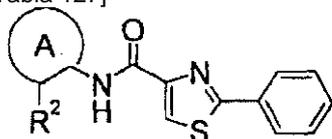
[Tabla 126]



Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin (Sal) Dat
934		E26 MS(ESI) m/z: 467([M-H] <sup>-</sup> )
935		E26 MS(ESI) m/z: 439([M-H] <sup>-</sup> )
936		E26 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )

937		E26 MS(ESI) m/z: 496([M+H] <sup>+</sup> )
938		E11 MS(ESI) m/z: 472([M-H] <sup>-</sup> )
939		E11 MS(API) m/z: 410([M-H] <sup>-</sup> )
940		E33 MS(ESI) m/z: 384([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 127]

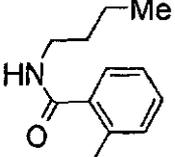
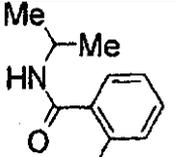
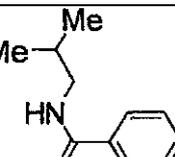
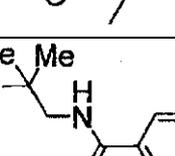
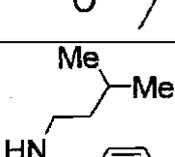
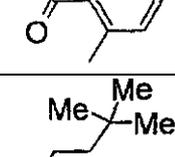
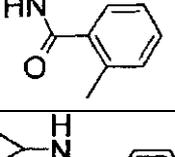
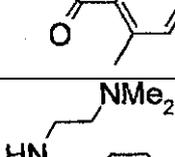


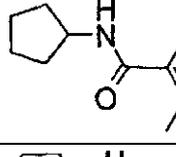
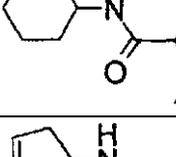
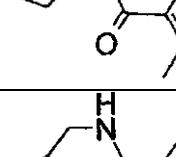
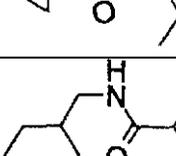
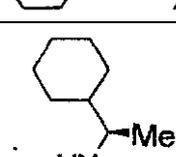
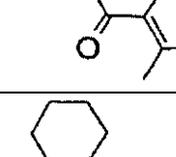
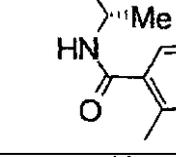
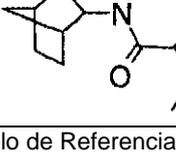
Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin (Sal) Dat
941 #		E33 MS(FAB) m/z: 325([M+H] <sup>+</sup> )
942 tt		E6 MS(FAB) m/z: 353([M+H] <sup>+</sup> )
943 #		E30 MS(ESI) m/z: 323([M+H] <sup>+</sup> )
944 #		E30 MS(FAB) m/z: 324([M+H] <sup>+</sup> )
945 #		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 407([M+H] <sup>+</sup> )
946 #		E6 (HCl) MS(FAB) m/z: 415([M+H] <sup>+</sup> )
947 #		E6 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
948 #		E6 (HCl) MS(ESI) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
949 #		E6 (HCl) MS(FAB) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> A	Sin (Sal) Dat
19		E19 MS(ESI) m/z: 327([M-H] <sup>-</sup> )
950 #		E30 MS(FAB) m/z: 328([M+H] <sup>+</sup> )
951 #		E26 MS(FAB) m/z: 412([M+H] <sup>+</sup> )
952 #		E26 MS(FAB) m/z: 453([M+H] <sup>+</sup> )
953 #		E41 MS(ESI) m/z: 338([M+H] <sup>+</sup> )
954 #		E41 MS(ESI) m/z: 352 ([M+H] <sup>+</sup> )
955 #		E41 MS(ESI) m/z: 366 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

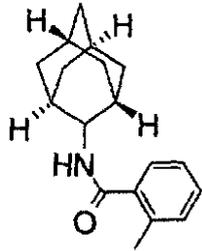
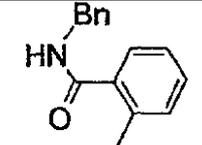
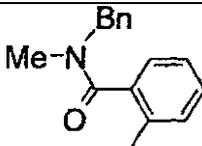
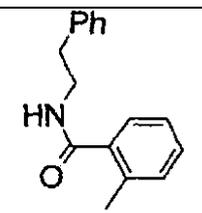
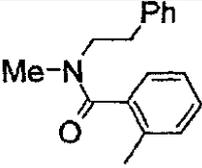
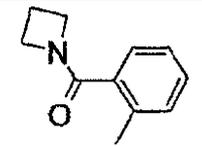
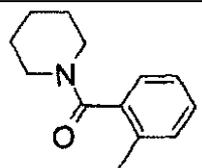
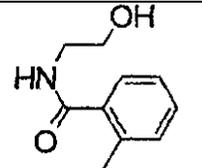
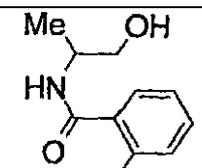
[Tabla 128]

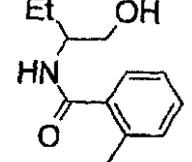
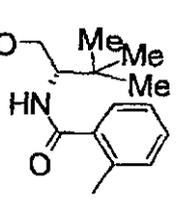
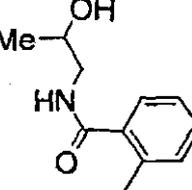
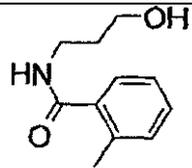
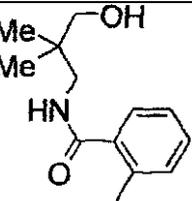
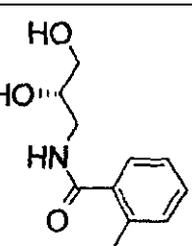
956 #		E41 MS(ESI) m/z: 380 ([M+H] <sup>+</sup> )
957 #		E41 MS(ESI) m/z: 366 ([M+H] <sup>+</sup> )
958 #		E41 MS(ESI) m/z: 380 ([M+H] <sup>+</sup> )
959 #		E41 MS(ESI) m/z: 394 ([M+H] <sup>+</sup> )
960 #		E41 MS(ESI) m/z: 394 ([M+H] <sup>+</sup> )
961 #		E41 MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] <sup>+</sup> )
962 #		E41 MS(ESI) m/z: 364 ([M+H] <sup>+</sup> )
41 #		E41 MS(ESI) m/z: 395 ([M+H] <sup>+</sup> )

963 #		E41 MS(ESI) m/z: 392 ([M+H] <sup>+</sup> )
964 #		E41 MS(ESI) m/z: 406 ([M+H] <sup>+</sup> )
965 #		E41 MS(ESI) m/z: 390 ([M+H] <sup>+</sup> )
966 #		E41 MS(ESI) m/z: 378 ([M+H] <sup>+</sup> )
967 #		E41 MS(ESI) m/z: 420 ([M+H] <sup>+</sup> )
968 #		E41 MS(ESI) m/z: 434 ([M+H] <sup>+</sup> )
969 #		E41 MS(ESI) m/z: 434 ([M+H] <sup>+</sup> )
970 #		E41 MS(ESI) m/z: 418 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

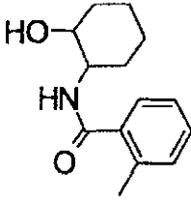
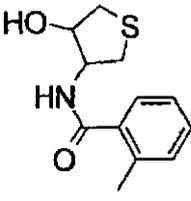
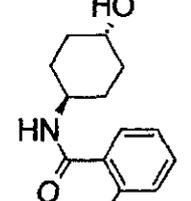
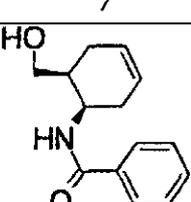
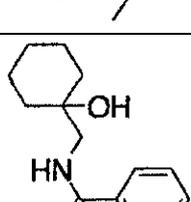
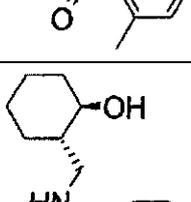
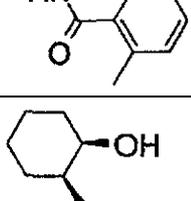
[Tabla 129]

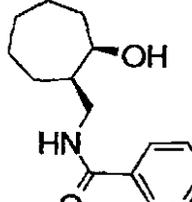
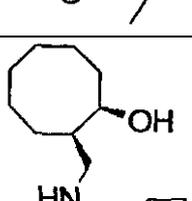
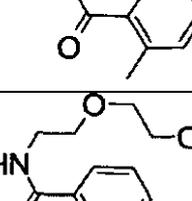
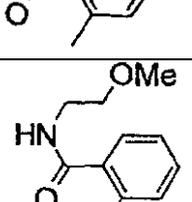
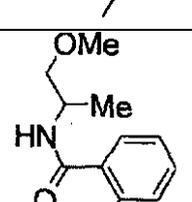
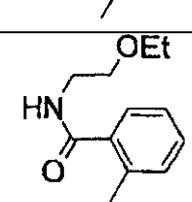
971 #		E41 MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] <sup>+</sup> )
972 #		E41 MS(ESI) m/z: 414 ([M+H] <sup>+</sup> )
973 #		E41 MS(ESI) m/z: 428 ([M+H] <sup>+</sup> )
974 #		E41 MS(ESI) m/z: 428 ([M+H] <sup>+</sup> )
975 #		E41 MS(ESI) m/z: 442 ([M+H] <sup>+</sup> )
976 #		E41 MS(ESI) m/z: 364 ([M+H] <sup>+</sup> )
977 #		E41 MS(ESI) m/z: 392 ([M+H] <sup>+</sup> )
978 #		E41 MS(ESI) m/z: 368 ([M+H] <sup>+</sup> )
979 #		E41 MS(ESI) m/z: 382 ([M+H] <sup>+</sup> )

980 #		E41 MS(ESI) m/z: 396 ([M+H] <sup>+</sup> )
981 #		E41 MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] <sup>+</sup> )
982 #		E41 MS(ESI) m/z: 382 ([M+H] <sup>+</sup> )
983 #		E41 MS(ESI) m/z: 382 ([M+H] <sup>+</sup> )
984 #		E41 MS(ESI) m/z: 410 ([M+H] <sup>+</sup> )
985 #		E41 MS(ESI) m/z: 398 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

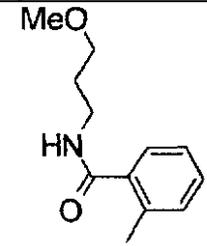
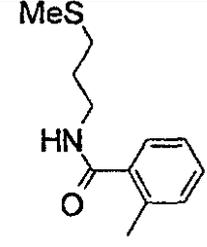
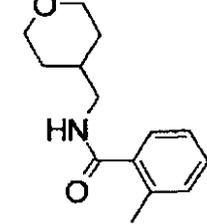
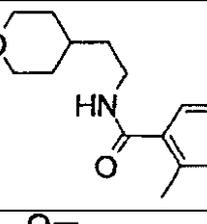
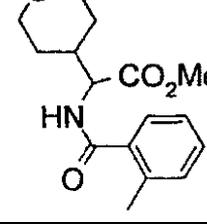
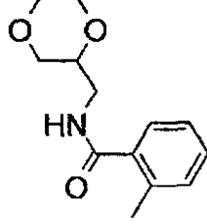
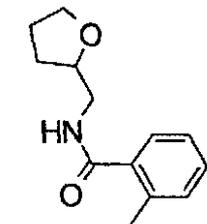
[Tabla 130]

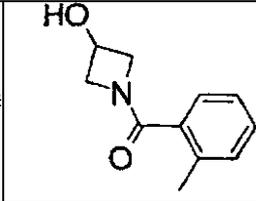
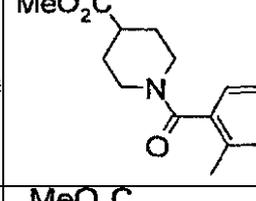
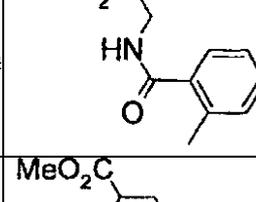
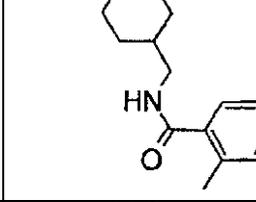
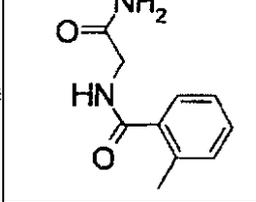
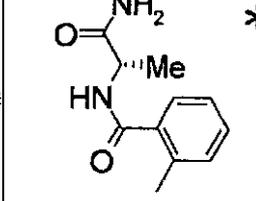
986 #		E41 MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] <sup>+</sup> )
987 #		E41 MS(ESI) m/z: 426 ([M+H] <sup>+</sup> )
988 #		E41 MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] <sup>+</sup> )
989 #		E41 MS(ESI) m/z: 434 ([M+H] <sup>+</sup> )
990 #		E41 MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] <sup>+</sup> )
991 #		E41 MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] <sup>+</sup> )
992 #		E41 MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] <sup>+</sup> )

993 #		E41 MS(ESI) m/z: 450 ([M+H] <sup>+</sup> )
994 #		E41 MS(ESI) m/z: 464 ([M+H] <sup>+</sup> )
995 #		E41 MS(ESI) m/z: 412 ([M+H] <sup>+</sup> )
996 #		E41 MS(ESI) m/z: 382 ([M+H] <sup>+</sup> )
997 #		E41 MS(ESI) m/z: 396 ([M+H] <sup>+</sup> )
998 #		E41 MS(ESI) m/z: 396 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

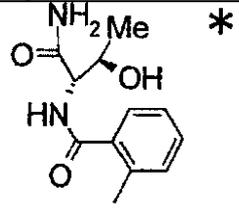
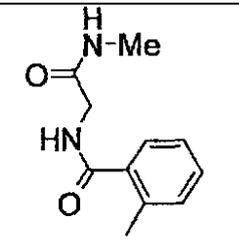
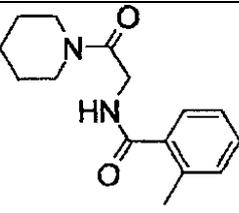
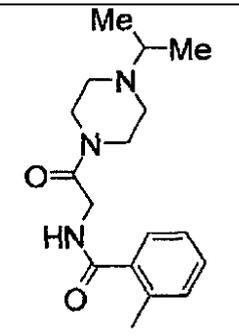
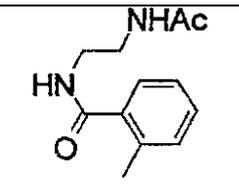
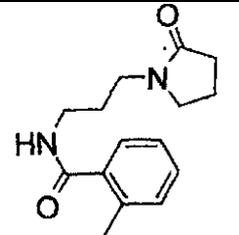
[Tabla 131]

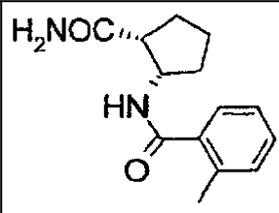
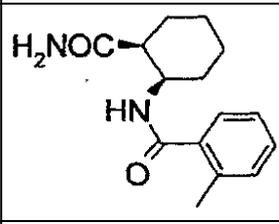
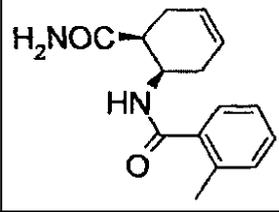
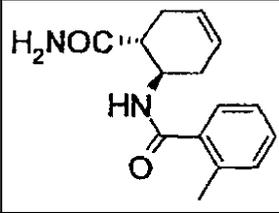
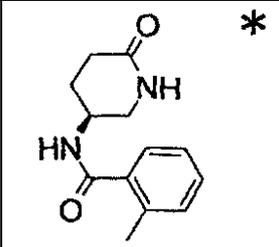
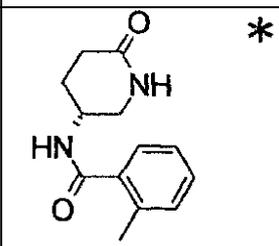
999 #		E41 MS(ESI) m/z: 396 ([M+H] <sup>+</sup> )
1000 #		E41 MS(ESI) m/z: 412 ([M+H] <sup>+</sup> )
1001 #		E41 MS(ESI) m/z: 422 ([M+H] <sup>+</sup> )
1002 #		E41 MS(ESI) m/z: 436 ([M+H] <sup>+</sup> )
1003 #		E41 MS(ESI) m/z: 480 ([M+H] <sup>+</sup> )
1004 #		E41 MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] <sup>+</sup> )
1005 #		E41 MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] <sup>+</sup> )

1006 #		E41 MS(ESI) m/z: 380 ([M+H] <sup>+</sup> )
1007 #		E41 MS(ESI) m/z: 450 ([M+H] <sup>+</sup> )
1008 #		E41 MS(ESI) m/z: 396 ([M+H] <sup>+</sup> )
1009 #		E41 MS(ESI) m/z: 478 ([M+H] <sup>+</sup> )
1010 #		E41 MS(ESI) m/z: 381 ([M+H] <sup>+</sup> )
1011 #		E41 MS(ESI) m/z: 395 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

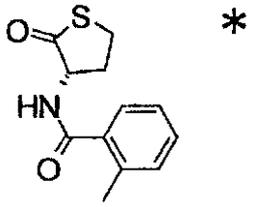
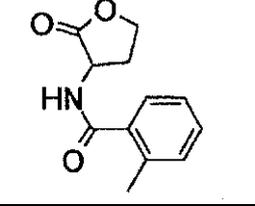
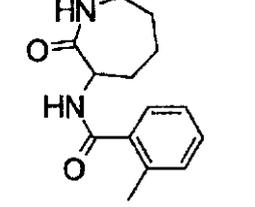
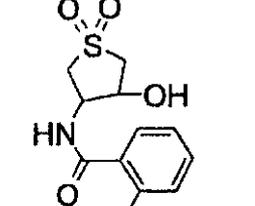
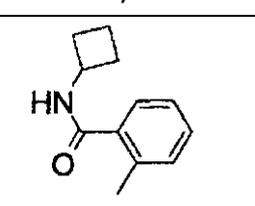
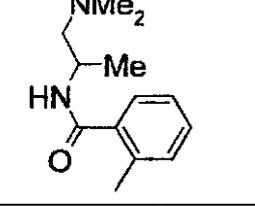
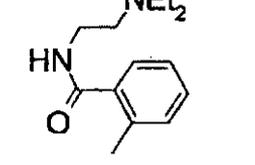
[Tabla 132]

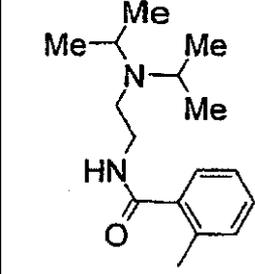
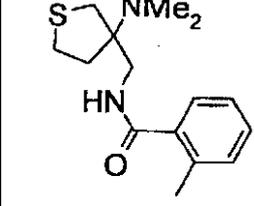
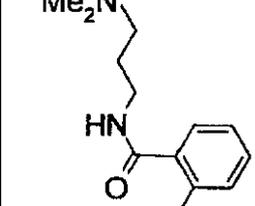
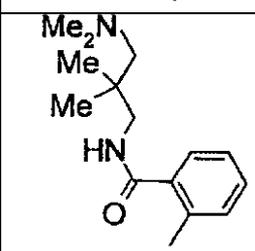
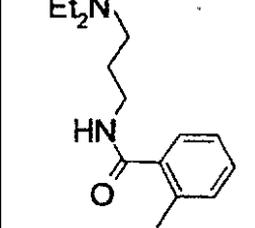
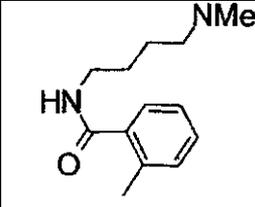
1012 #		E41 MS(ESI) m/z: 425 ([M+H] <sup>+</sup> )
1013 #		E41 MS(ESI) m/z: 395 ([M+H] <sup>+</sup> )
1014 #		E41 MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] <sup>+</sup> )
1015 #		E41 MS(ESI) m/z: 492 ([M+H] <sup>+</sup> )
1016 #		E41 MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] <sup>+</sup> )
1017 #		E41 MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] <sup>+</sup> )

1018 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1019 #		E41 MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] <sup>+</sup> )
1020 #		E41 MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] <sup>+</sup> )
1021 #		E41 MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] <sup>+</sup> )
1022 #		E41 MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )
1023 #		E41 MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

[Tabla 133]

1024 #		E41 MS(ESI) m/z: 424 ([M+H] <sup>+</sup> )
1025 #		E41 MS(ESI) m/z: 408 ([M+H] <sup>+</sup> )
1026 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1027 #		E41 MS(ESI) m/z: 458 ([M+H] <sup>+</sup> )
1028 #		E41 MS(ESI) m/z: 378 ([M+H] <sup>+</sup> )
1029 #		E41 MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] <sup>+</sup> )
1030 #		E41 MS(ESI) m/z: 423 ([M+H] <sup>+</sup> )

1031 #		E41 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
1032		E41 MS(ESI) m/z: 467 ([M+H] <sup>+</sup> )
1033 #		E41 MS(ESI) m/z: 409 ([M+H] <sup>+</sup> )
1034 #		E41 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
1035 #		E41 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
1036 #		E41 MS(ESI) m/z: 423 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

[Tabla 134]

1037 #		E41 MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )
1038 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1039 #		E41 MS(ESI) m/z: 463 ([M+H] <sup>+</sup> )
1040 #		E41 MS(ESI) m/z: 463 ([M+H] <sup>+</sup> )
1041 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1042 #		E41 MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] <sup>+</sup> )

1043 #		E41 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
1044 #		E41 MS(ESI) m/z: 450 ([M+H] <sup>+</sup> )
1045 #		E41 MS(ESI) m/z: 464 ([M+H] <sup>+</sup> )
1046 #		E41 MS(ESI) m/z: 437 ([M+H] <sup>+</sup> )
1047 #t		E41 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )

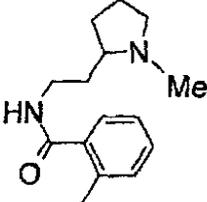
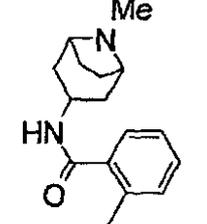
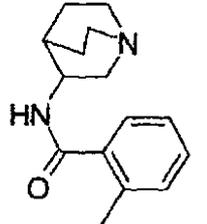
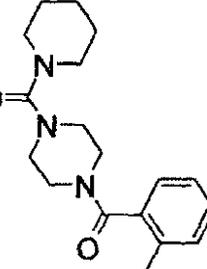
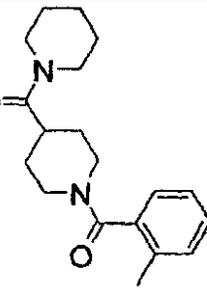
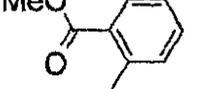
#: Ejemplo de Referencia

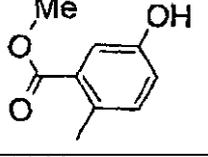
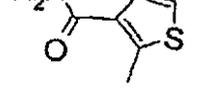
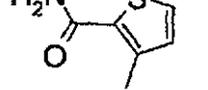
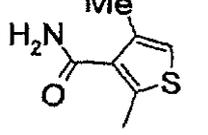
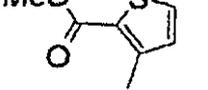
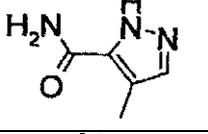
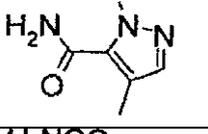
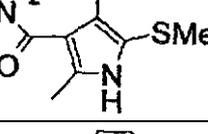
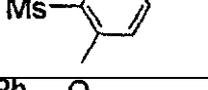
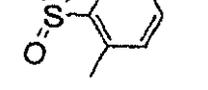
[Tabla 135]

1048 #		E41 MS(ESI) m/z: 465 ([M+H] <sup>+</sup> )	1054 #		E41 MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] <sup>+</sup> )
1049 #		E41 MS(ESI) m/z: 465 ([M+H] <sup>+</sup> )	1055 #		E41 MS(ESI) m/z: 449 ([M+H] <sup>+</sup> )
1050 #		E41 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )	1056 #		E41 MS(ESI) m/z: 503 ([M+H] <sup>+</sup> )
1051 #		E41 MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )	1057 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1052 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )	1058 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1053 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )	1059 #		E41 MS(ESI) m/z: 464 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

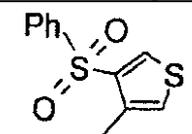
[Tabla 136]

1060 #		E41 MS(ESI) m/z: 435 ([M+H] <sup>+</sup> )
1061 #		E41 MS(ESI) m/z: 447 ([M+H] <sup>+</sup> )
1062 3		E41 MS(ESI) m/z: 433 ([M+H] <sup>+</sup> )
1063 3		E41 MS(ESI) m/z: 504 ([M+H] <sup>+</sup> )
1064 #		E41 MS(ESI) m/z: 503 ([M+H] <sup>+</sup> )
1065 #		E43 MS(ESI) m/z: 339 ([M+H] <sup>+</sup> )

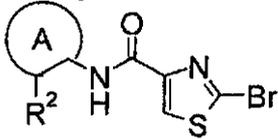
1066 #*		E42 MS(ESI) m/z: 355 ([M+H] <sup>+</sup> )
1067 #		E43 MS(ESI) m/z: 330 ([M+H] <sup>+</sup> )
1068 #		E43 MS(ESI) m/z: 330 ([M+H] <sup>+</sup> )
1069 #		E42 MS(ESI) m/z: 344 ([M+H] <sup>+</sup> )
1070 #		E43 MS(ESI) m/z: 345 ([M+H] <sup>+</sup> )
1071 #		E43 MS(ESI) m/z: 314 ([M+H] <sup>+</sup> )
1072 #		E43 MS(ESI) m/z: 328 ([M+H] <sup>+</sup> )
1073 #		E42 MS(ESI) m/z: 402 ([M+H] <sup>+</sup> )
43 #		E43 MS(ESI) m/z: 359 ([M+H] <sup>+</sup> )
1074 #		E43 MS(ESI) m/z: 421 ([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

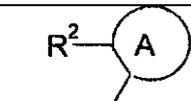
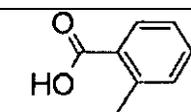
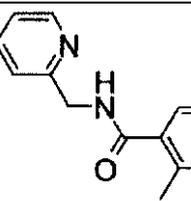
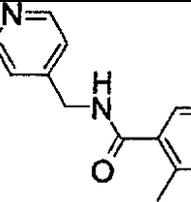
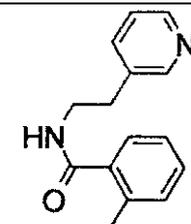
[Tabla 137]

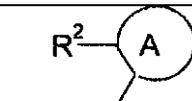
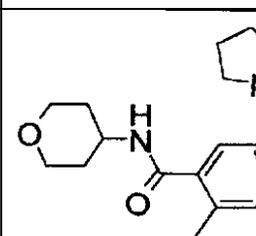
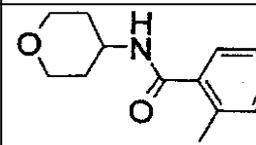
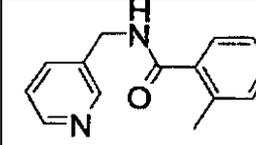
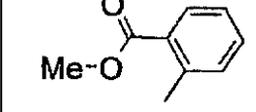
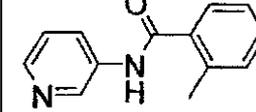
1075 #		E43 MS(ESI) m/z: 427 ([M+H] <sup>+</sup> )
--------	---	---

[Tabla 138]



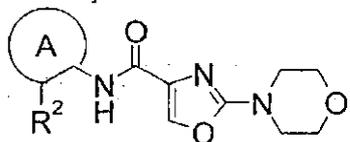
5

Ej.		Sin (Sal) Dat
1076 #		E33 MS(ESI) m/z: 325([M-H] <sup>-</sup> )
1077 #		E26 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
1078 #		E26 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
1079 #		E26 MS(ESI) m/z: 431 ([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.		Sin (Sal) Dat
1080 #		E9 MS(FAB) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
1081 #		E30 MS(ESI) m/z: 408([M-H] <sup>-</sup> )
1082 #		E26 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
1083 #		E30 MS(ESI) m/z: 341 ([M+H] <sup>+</sup> )
1084 #		E11 MS(FAB) m/z: 403([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

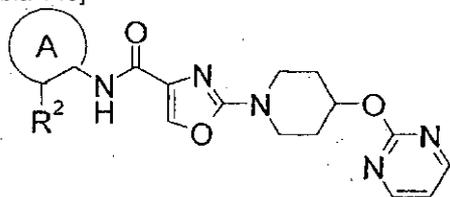
[Tabla 139]



Ej.		Sin (Sal) Dat
1085		E30 MS(ESI) m/z: 397([M+H]⁺)
1086		E26 MS(ESI) m/z: 466([M+H]⁺)

1087		E33 MS(ESI) m/z: 383([M+H]⁺)
------	--	------------------------------------

[Tabla 140]



Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin. (Sal) Dat
1088		E30 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
1089		E30 MS(ESI) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
1090		E30 MS(ESI) m/z: 444([M+H] <sup>+</sup> )
1091		E30 MS(ESI) m/z: 409([M+H] <sup>+</sup> )
1092		E30 MS(ESI) m/z: 423([M+H] <sup>+</sup> )
1093		E30 MS(ESI) m/z: 437([M+H] <sup>+</sup> )
1094		E30 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
1095		E30 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )
1096		E30 MS(ESI) m/z: 479([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin. (Sal) Dat
1097		E30 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
1098		E30 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
1099		E30 MS(ESI) m/z: 486([M+H] <sup>+</sup> )
1100		E30 MS(ESI) m/z: 500([M+H] <sup>+</sup> )
1101		E6 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 141]

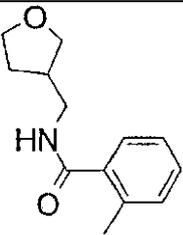
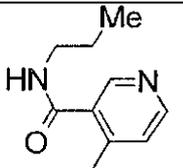
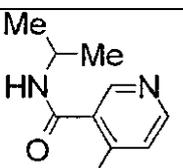
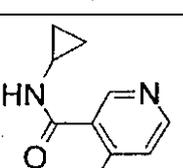
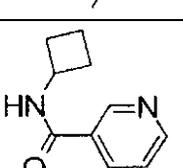
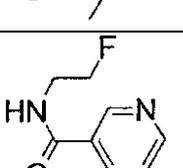
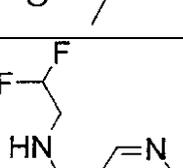
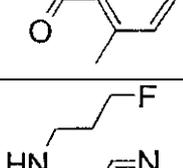
1102		E30 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )	1108		E30 MS(ESI) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )
1103		E26 MS(ESI) m/z: 506([M-H] <sup>-</sup> )	1109		E30 MS(ESI) m/z: 500([M+H] <sup>+</sup> )
1104		E26 MS(ESI) m/z: 564([M-H] <sup>-</sup> )	1110		E6 MS(ESI) m/z: 468([M+H] <sup>+</sup> )
1105		E26 MS(ESI) m/z: 590([M-H] <sup>-</sup> )	1111		E6 MS(ESI) m/z: 425([M+H] <sup>+</sup> )
1106		E30 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )	1112		E6 MS(ESI) m/z: 425([M+H] <sup>+</sup> )
1107		E30 MS(ESI) m/z: 587([M+H] <sup>+</sup> )	1113		E6 MS(ESI) m/z: 439([M+H] <sup>+</sup> )
			1114		E33→E26 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
			1115		E33→E26 MS(FAB) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
			1116		E33→E26 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )

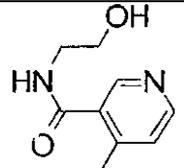
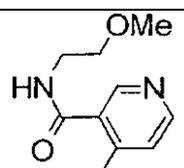
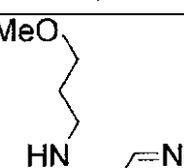
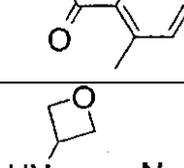
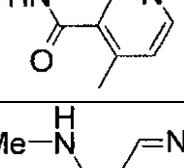
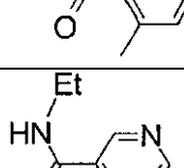
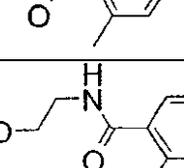
[Tabla 142]

1117		E30 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
1118		E30 (Fum) MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
1119		E33 (Na) MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
1120		E33 MS(ESI) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
1121		E30 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
1122		E30 MS(ESI) m/z: 451 ([M+H] <sup>+</sup> )
1123		E30 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )

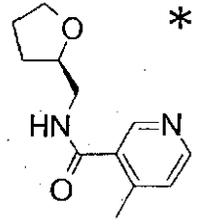
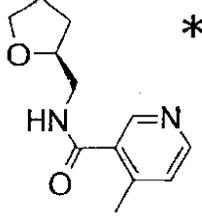
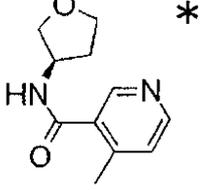
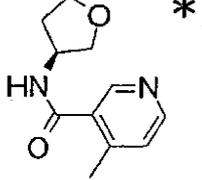
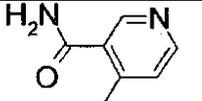
1124		E30 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
1125		E30 MS(ESI) m/z: 455([M+H] <sup>+</sup> )
1126		E30 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
1127		E30 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
1128		E30 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )
1129		E30 MS(ESI) m/z: 481 ([M+H] <sup>+</sup> )
1130		E30 MS(ESI) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )

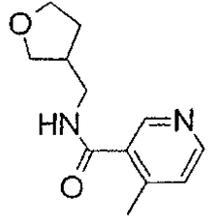
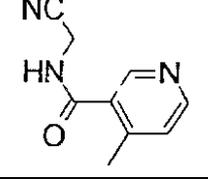
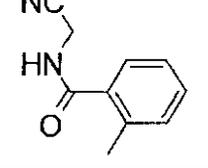
[Tabla 143]

1131		E30 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
1132		E30 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
1133		E30 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
1134		E30 MS(ESI) m/z: 450([M+H] <sup>+</sup> )
1135		E30 MS(ESI) m/z: 464([M+H] <sup>+</sup> )
1136		E30 MS(ESI) m/z: 456([M+H] <sup>+</sup> )
1137		E30 MS(ESI) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )
1138		E30 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )

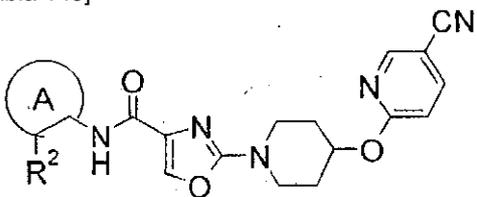
1139		E30 MS(ESI) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )
1140		E30 MS(ESI) m/z: 468([M+H] <sup>+</sup> )
1141		E30 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> )
1142		E30 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
1143		E30 MS(ESI) m/z: 424([M+H] <sup>+</sup> )
1144		E30 MS(ESI) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
1145		E30 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 144]

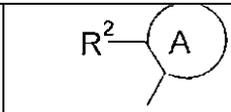
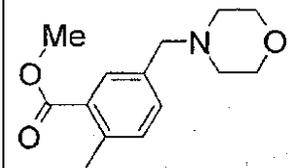
1146		E30 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
1147		E30 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
1148		E30 MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )
1149		E30 MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )
1150		E30 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )

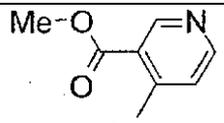
1151		E30 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
1152		E30 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
1153		E30 MS(ESI) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 145]

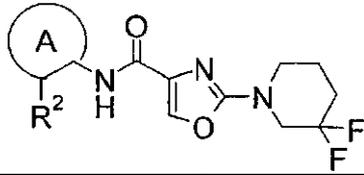


5

Ej.		Sin (Sal) Dat
1154		E23 MS(ESI) m/z: 547([M+H] <sup>+</sup> )

1155		E23 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
------	--	---

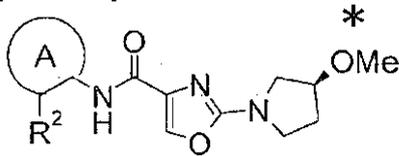
[Tabla 146]



Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
1156		E9 MS(ESI) m/z: 536([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
1157		E9 MS(ESI) m/z: 529([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 147]

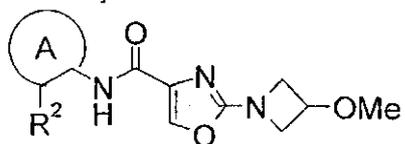


5

Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
1158		E11 MS(ESI) m/z: 346([M+H] <sup>+</sup> )
1159		E26 MS(ESI) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )
1160		E11 MS(FAB) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
1161		E11 MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
1162		E33 MS(ESI) m/z: 332([M+H] <sup>+</sup> )

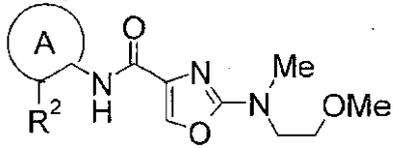
[Tabla 148]



Ej.	R <sup>2</sup> -A	Sin (Sal) Dat
1163		E30 MS(FAB) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
1164		E11 MS(FAB) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )

1165		E26 MS(FAB) m/z: 402([M+H] <sup>+</sup> )
1166		E11 MS(FAB) m/z: 347([M+H] <sup>+</sup> )
1167		E33 MS(FAB) m/z: 319([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 149]



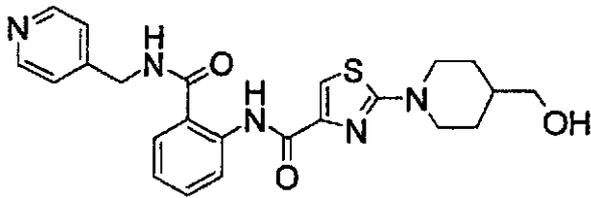
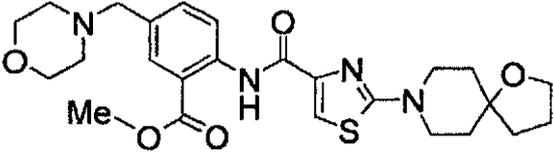
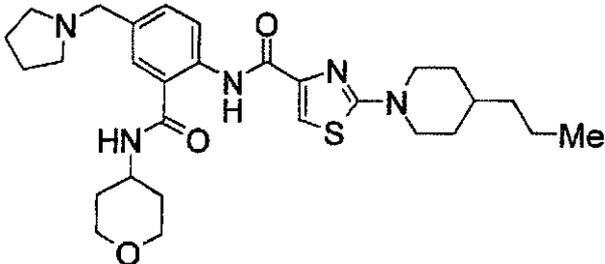
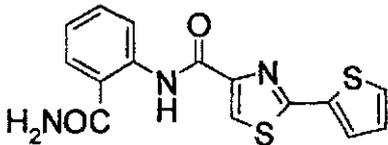
Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
1168		E26 MS(ESI) m/z: 430([M+H] <sup>+</sup> )
1169		E26 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1170		E11 MS(FAB) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )
1171		E6 MS(ESI) m/z: 357([M-H] <sup>-</sup> )

Ej.	R <sup>2</sup> (A)	Sin (Sal) Dat
23		E23 MS(FAB) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
1172		E33 MS(ESI) m/z: 345([M+H] <sup>+</sup> )
1173		E33 MS(ESI) m/z: 419([M+H] <sup>+</sup> )

5

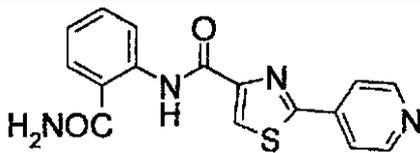
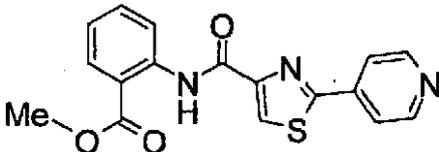
[Tabla 150]

Ej.	Estr.	Sin (Sal) Dat
1174		E9 MS(ESI) m/z: 348([M+H] <sup>+</sup> )
1175		E9 MS(ESI) m/z: 445([M+H] <sup>+</sup> )
1176 #		E33→E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 448([M-H] <sup>-</sup> )

Ej.	Estr.	Sin (Sal) Dat
1177		E28 (HCl) MS(FAB) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
1178		E6 MS(ESI) m/z: 501 ([M+H] <sup>+</sup> )
1179		E28 (HCl) MS(ESI) m/z: 540([M+H] <sup>+</sup> )
42 #		E42 MS(ESI) m/z: 330 ([M+H] <sup>+</sup> )

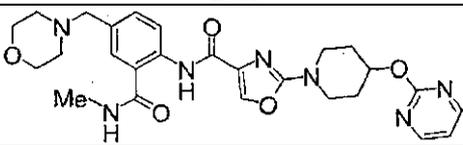
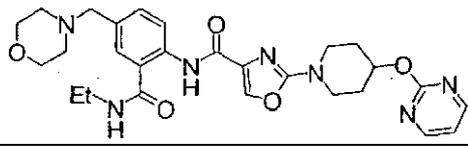
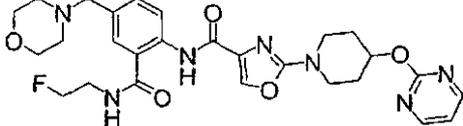
#: Ejemplo de Referencia

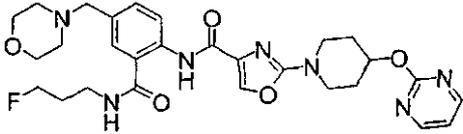
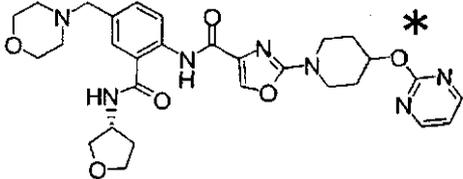
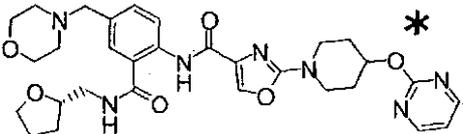
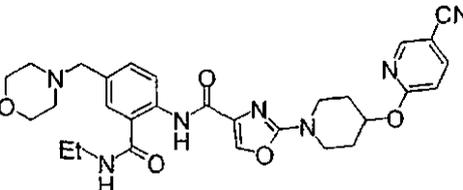
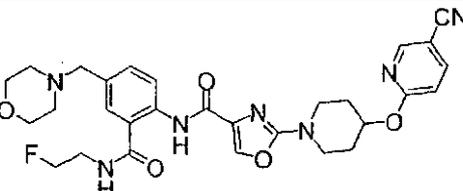
[Tabla 151]

1180 #		E42 MS(ESI) m/z: 325 ([M+H] <sup>+</sup> )
198 #		E6 MS(ESI) m/z: 340([M+H] <sup>+</sup> )

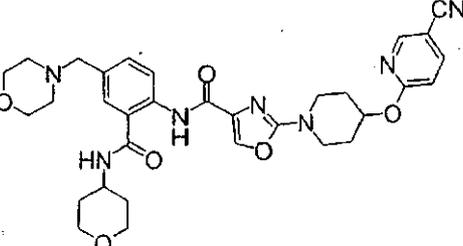
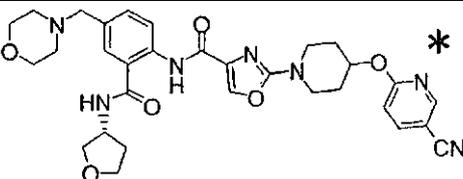
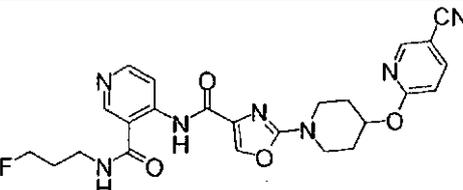
#: Ejemplo de Referencia

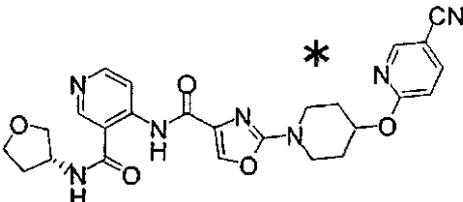
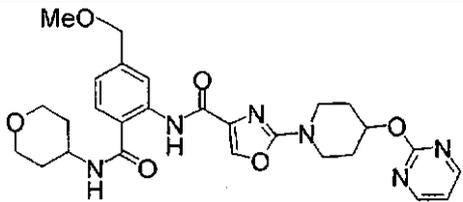
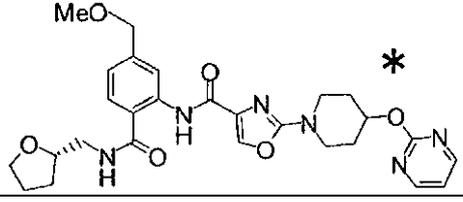
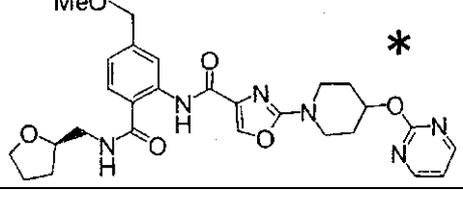
[Tabla 152]

Ej.	Estr.	Sin (Sal) Dat
1196		E26 MS(ESI) m/z: 520([M-H] <sup>-</sup> )
1197		E26 MS(ESI) m/z: 534([M-H] <sup>-</sup> )
1198		E26 MS(ESI) m/z: 552([M-H] <sup>-</sup> )

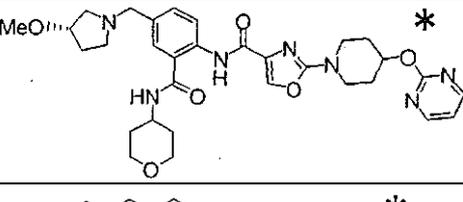
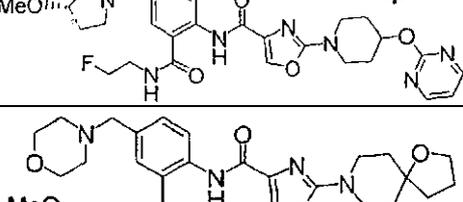
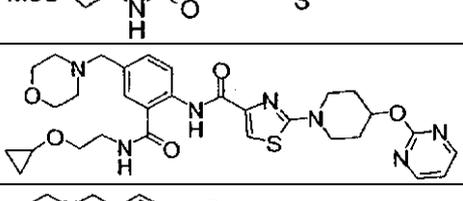
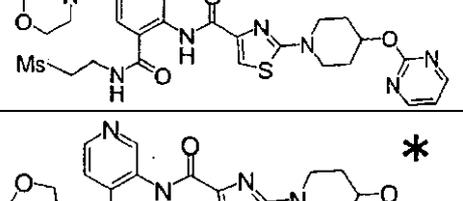
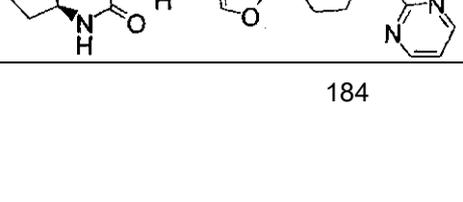
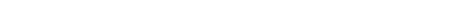
Ej.	Estr.	Sin (Sal) Dat
1199		E26 MS(ESI) m/z: 568([M+H] <sup>+</sup> )
1200		E26 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )
1201		E26 MS(ESI) m/z: 590([M-H] <sup>-</sup> )
1202		E26 MS(ESI) m/z: 560([M+H] <sup>+</sup> )
1203		E26 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 153]

1204		E26 MS(ESI) m/z: 616([M+H] <sup>+</sup> )
1205		E26 MS(ESI) m/z: 602([M+H] <sup>+</sup> )
1206		E33→E26 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )

1207		E33→E26 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1208		E33→E26 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )
1209		E33→E26 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )
1210		E33→E26 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 154]

1211		E33→E26 MS(ESI) m/z: 606([M+H] <sup>+</sup> )
1212		E33→E26 MS(ESI) m/z: 568([M+H] <sup>+</sup> )
1213		E33→E26 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1214		E26 MS(ESI) m/z: 608([M+H] <sup>+</sup> )
1215		E26 MS(ESI) m/z: 630([M+H] <sup>+</sup> )
1216		E26 MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )

1217		E26 MS(ESI) m/z: 452([M+H]+)
1218		E26 MS(ESI) m/z: 468([M+H]+)
1219		E26 MS(ESI) m/z: 470([M+H]+)

[Tabla 155]

1220		E33→E26 MS(ESI) m/z: 504([M+H]+)
1221		E33→E26 MS(ESI) m/z: 518([M+H]+)
1222		E26 MS(ESI) m/z: 480([M+H]+)
1223		E26 MS(ESI) m/z: 494([M+H]+)
1224		E33→E26 MS(ESI) m/z: 470([M+H]+)
1225		E33→E26 MS(ESI) m/z: 480([M+H]+)
1226		E33→E26 MS(ESI) m/z: 480([M+H]+)

1227 #		E13 MS(ESI) m/z: 528, 530([M+H] <sup>+</sup> )
1228		E30 MS(ESI) m/z: 443([M+H] <sup>+</sup> )
# Ejemplo de Referencia		

[Tabla 156]

1229		E26 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
1230		E26 MS(ESI) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
1231		E26 MS(ESI) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )
1232		E26 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
1233		E26 MS(ESI) m/z: 512([M+H] <sup>+</sup> )
1234		E26 MS(ESI) m/z: 498([M+H] <sup>+</sup> )
1235		E26 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
1236		E26 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 157]

1237		E26 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )
1238		E26 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1239		E30 MS(FAB) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1240		E30 MS(FAB) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1241		E26 MS(ESI) m/z: 510([M+H] <sup>+</sup> )
1242		E26 MS(ESI) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
1243		E26 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
1244		E26 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
1245		E26 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )

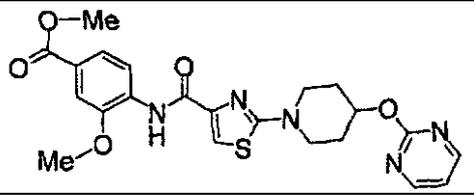
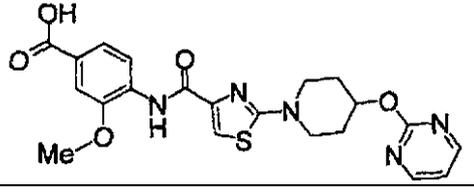
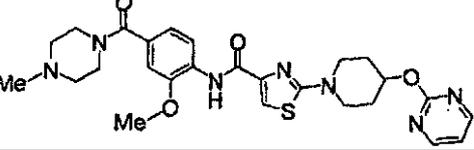
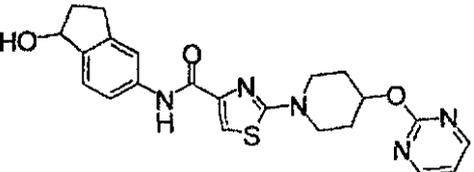
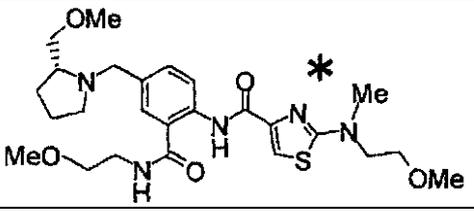
[Tabla 158]

1246		E26 MS(ESI) m/z: 496([M+H] <sup>+</sup> )
------	--	--

1247		E26 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1248		E26 MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )
1249		E26 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> )
1250 #		E30 MS(FAB) m/z: 422([M+H] <sup>+</sup> )
1251		E6 MS(FAB) m/z: 585([M+H] <sup>+</sup> )
1252 #		E30 MS(ESI) m/z: 436([M+H] <sup>+</sup> )
1253		E26 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

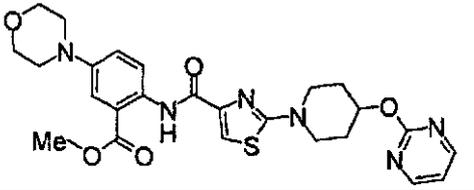
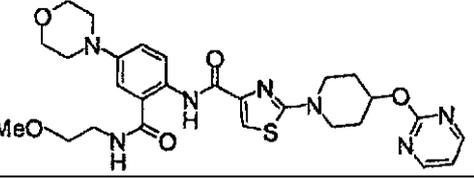
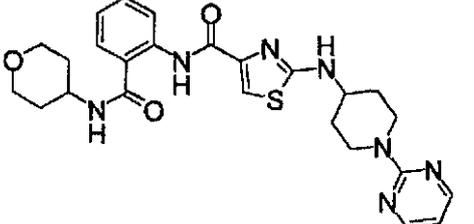
[Tabla 159]

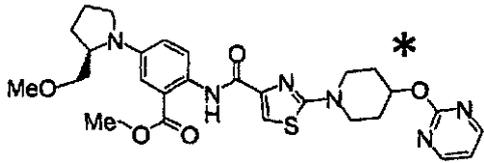
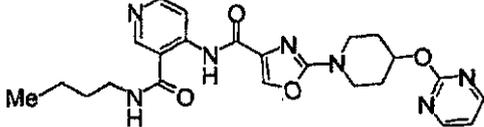
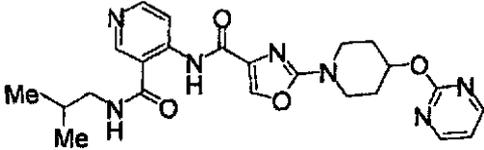
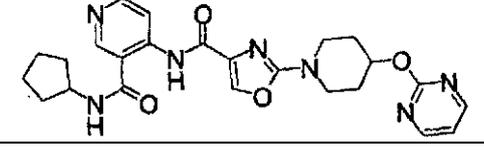
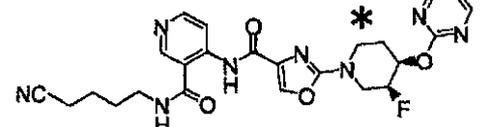
1254		E26 MS(FAB) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1255		E26 MS(FAB) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
1256		E1181 MS(FAB) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )

1257 #		E30 MS(FAB) m/z: 470([M+H] <sup>+</sup> )
1258 #		E33 MS(ESI) m/z: 456([M+H] <sup>+</sup> )
1259 #		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )
1183 #		E1183 MS(FAB) m/z: 438([M+H] <sup>+</sup> )
1260		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )

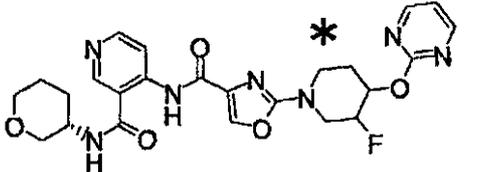
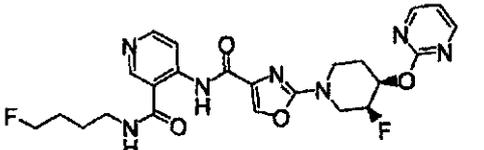
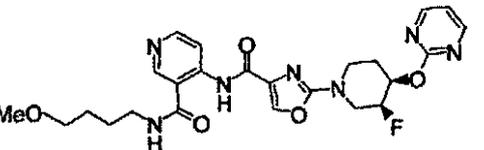
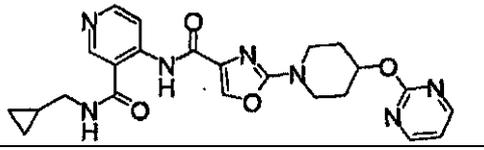
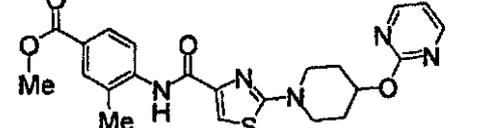
#: Ejemplo de Referencia

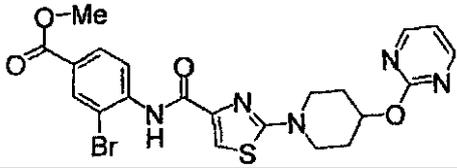
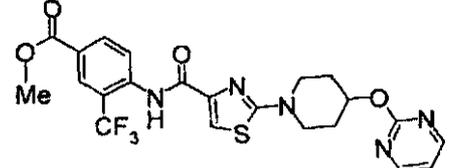
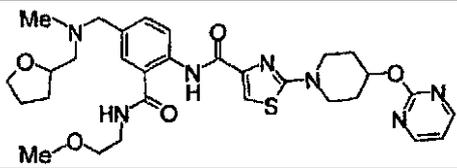
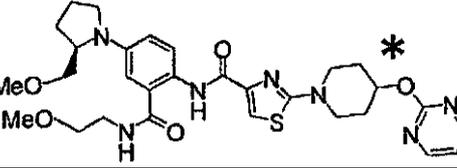
[Tabla 160]

1261		E6 MS(ESI) m/z: 525([M+H] <sup>+</sup> )
1262		E26 MS(ESI) m/z: 568([M+H] <sup>+</sup> )
1263 #		E28 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )

1264		E6 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
1265		E26 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
1266		E26 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
1267		E26 MS(ESI) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
1268		E26 MS(ESI) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

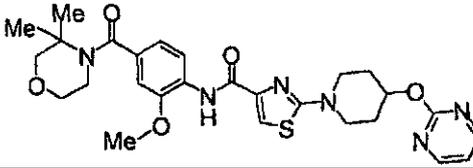
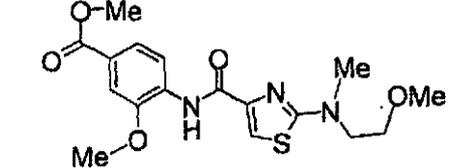
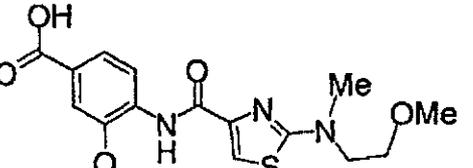
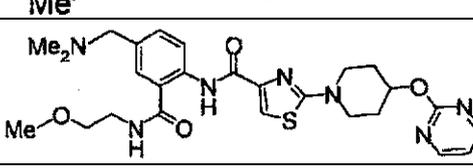
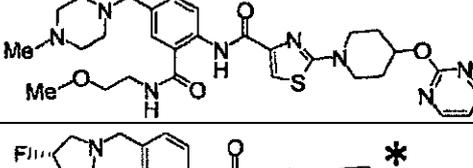
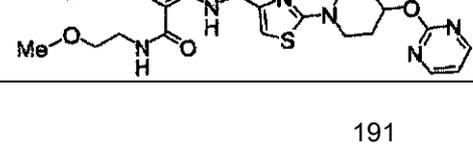
[Tabla 161]

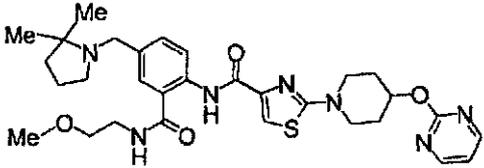
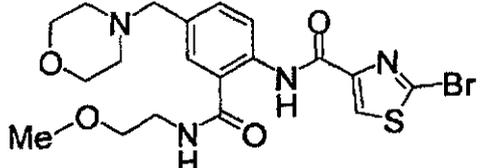
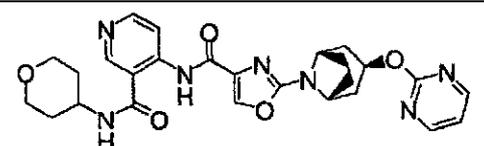
1269		E26 MS(ESI) m/z: 512([M+H] <sup>+</sup> )
1270		E26 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1271		E26 MS(ESI) m/z: 514([M+H] <sup>+</sup> )
1272		E26 MS(ESI) m/z: 464([M+H] <sup>+</sup> )
1273 #		E6 MS(ESI) m/z: 454([M+H] <sup>+</sup> )

1274 #		E6 MS(ESI) m/z: 518, 520([M+H] <sup>+</sup> )
1275 #		E6 MS(ESI) m/z: 508([M+H] <sup>+</sup> )
1276		E33→E26 (Fum) MS(FAB) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
1277		E26 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

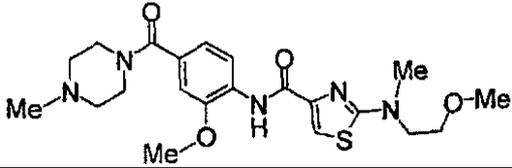
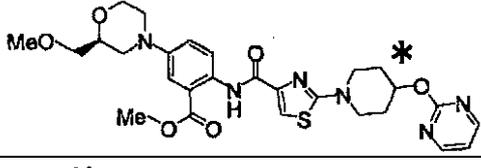
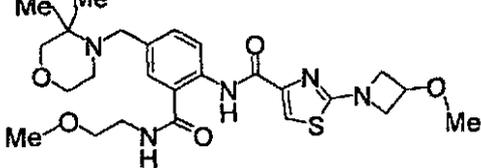
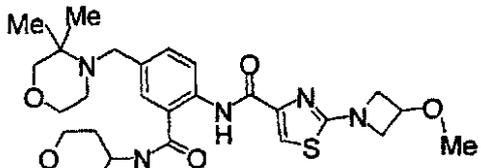
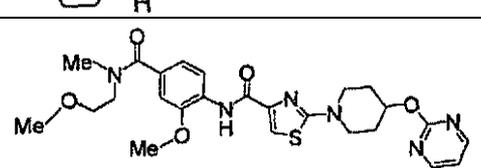
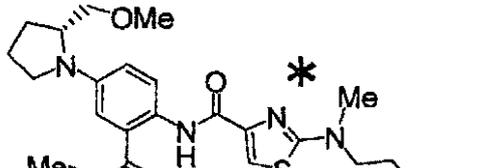
[Tabla 162]

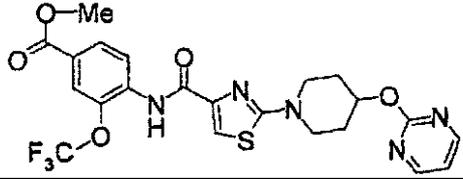
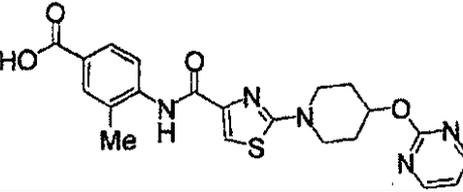
1278 #		E26 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
1279 #		E30 MS(ESI) m/z: 380([M+H] <sup>+</sup> )
1280 #		E33 MS(FAB) m/z: 366([M+H] <sup>+</sup> )
1281		E1181 (Fum) MS(FAB) m/z: 540([M+H] <sup>+</sup> )
1282		E1181 MS(FAB) m/z: 595([M+H] <sup>+</sup> )
1283		E1181 MS(FAB) m/z: 584([M+H] <sup>+</sup> )

1284		E1181 MS(FAB) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1285 #		E26 MS(ESI) m/z: 483,485([M+H] <sup>+</sup> )
1286		E26 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )

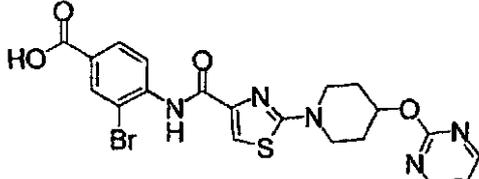
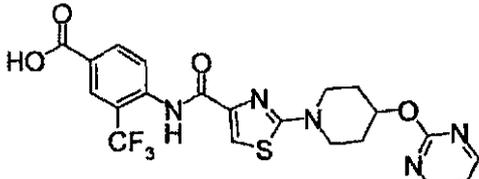
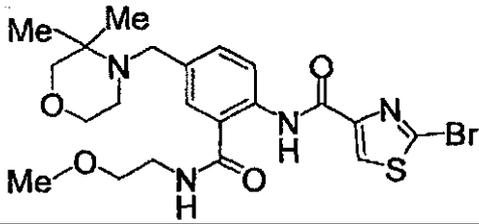
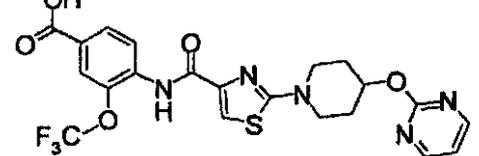
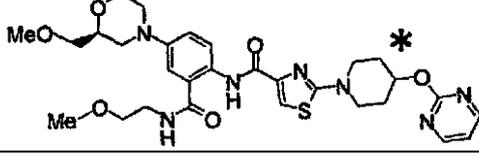
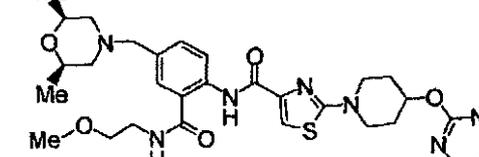
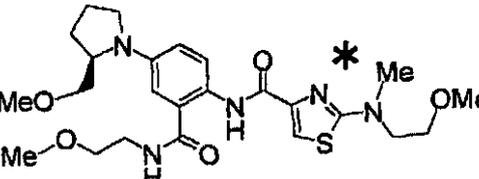
#: Ejemplo de Referencia

[Tabla 163]

1287 #		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 448([M+H] <sup>+</sup> )
1288		E6 MS(ESI) m/z: 569([M+H] <sup>+</sup> )
1289		E26 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1290		E26 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1291 #		E26 MS(ESI) m/z: 527([M+H] <sup>+</sup> )
1292		E6 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )

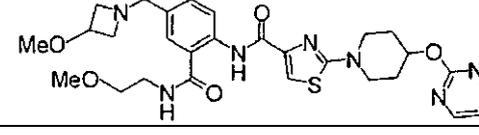
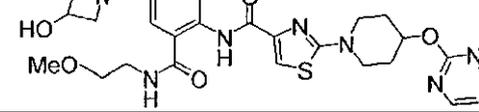
1293 #		E23 MS(ESI) m/z: 524([M+H] <sup>+</sup> )
1294 #		E33 MS(ESI) m/z: 440([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

[Tabla 164]

1295 #		E33 MS(ESI) m/z: 504, 506([M+H] <sup>+</sup> )
1296 #		E33 MS(ESI) m/z: 494([M+H] <sup>+</sup> )
1297 #		E28 MS(ESI) m/z: 511, 513([M+H] <sup>+</sup> )
1298 #		E33 MS(ESI) m/z: 510([M+H] <sup>+</sup> )
1299		E26 MS(FAB) m/z: 610([M-H] <sup>-</sup> )
1300		E1181 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
1301		E26 (HCl) MS(FAB) m/z: 504([M-H] <sup>-</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

[Tabla 165]

1302		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
1303		E1181 MS(ESI) m/z: 568([M+H] <sup>+</sup> )

1304		E28 MS(ESI) m/z: 523([M+H] <sup>+</sup> )
1305		E28 MS(ESI) m/z: 497([M+H] <sup>+</sup> )
1306		E26 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1307		E26 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1308		E1181 (Fum) MS(FAB) m/z: 584([M+H] <sup>+</sup> )
1309		E1181 (Fum) MS(FAB) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 166]

1310		E1181 (Fum) MS(FAB) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
1311		E1181 MS(FAB) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
1312		E1181 MS(FAB) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
1313		E28 MS(ESI) m/z: 550([M+H] <sup>+</sup> )

1314		E1181 MS(ESI) m/z: 636([M+H] <sup>+</sup> )
1315		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 626([M+H] <sup>+</sup> )
1316		E1181 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
1317 #		E23 MS(ESI) m/z: 465([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

[Tabla 167]

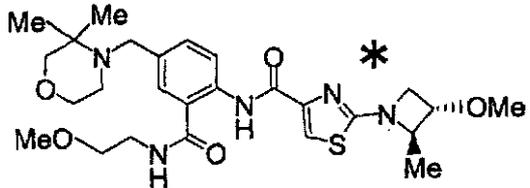
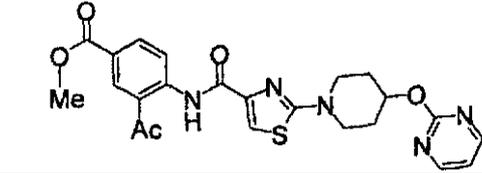
1318		E23 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1319 #		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 522([M+H] <sup>+</sup> )
1320 #		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 586, 588([M+H] <sup>+</sup> )
1321 #		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 576([M+H] <sup>+</sup> )
1322 #		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
1323		E1181 (L-Tart) MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )

1324		E1181 (L-Tart) MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
1325		E1181 (0,5L-Tart) MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )
1326		E1181 (L-Tart) MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

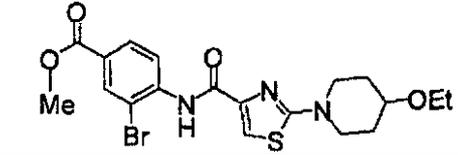
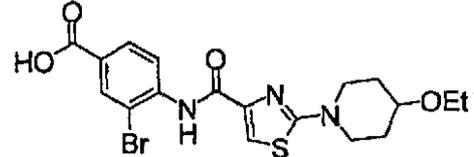
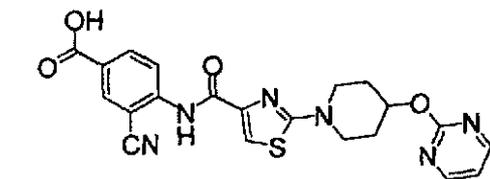
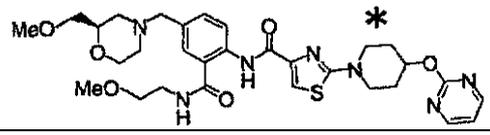
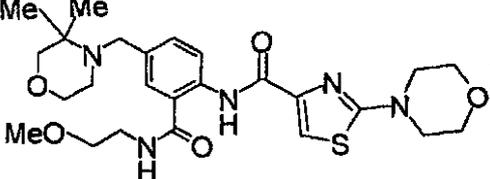
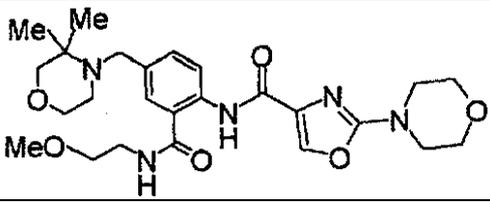
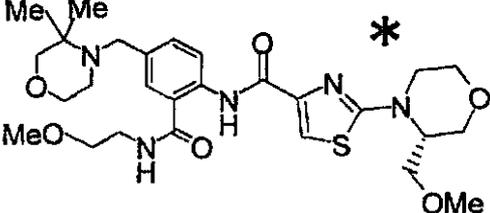
[Tabla 168]

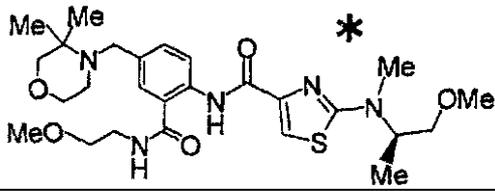
1327		E33 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1186 #		E1186 MS(ESI) m/z: 587([M+H] <sup>+</sup> )
1328 #		E1186 MS(ESI) m/z: 588([M+H] <sup>+</sup> )
1329		E25 MS(FAB) m/z: 583([M+H] <sup>+</sup> )
1330		E23 MS(ESI) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )
1331		E23 MS(ESI) m/z: 442([M+H] <sup>+</sup> )

1332		E28 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1333		E23 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> )

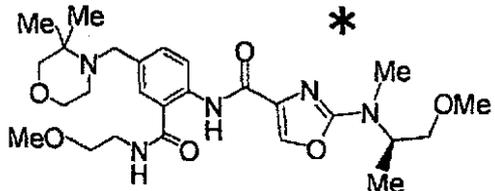
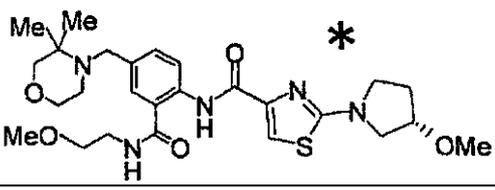
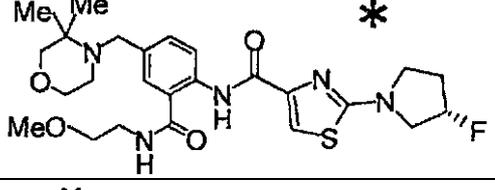
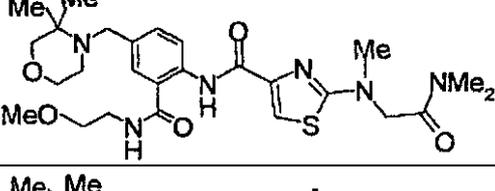
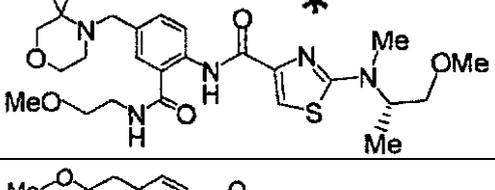
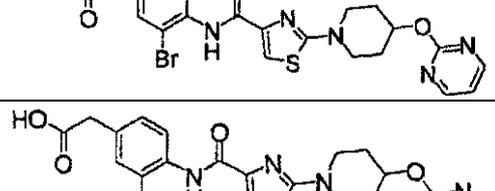
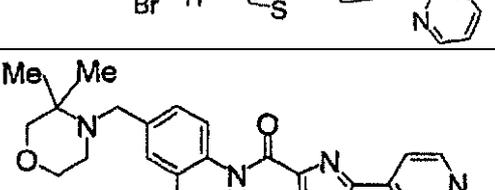
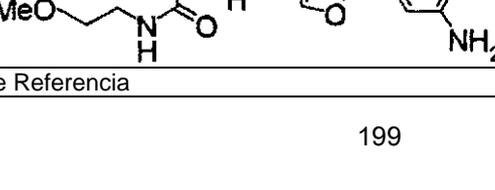
#: Ejemplo de Referencia

[Tabla 169]

1334 #		E23 MS(ESI) m/z: 468, 470([M+H] <sup>+</sup> )
1335 #		E33 MS(ESI) m/z: 454, 456([M+H] <sup>+</sup> )
1336 #		E23 MS(ESI) m/z: 451([M+H] <sup>+</sup> )
1337		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 626([M+H] <sup>+</sup> )
1338		E23 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1339		E23 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1340		E23 MS(ESI) m/z: 562([M+H] <sup>+</sup> )

1341		E23 MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

[Tabla 170]

1342		E23 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1343		E23 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1344		E23 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1345		E23 MS(ESI) m/z: 547([M+H] <sup>+</sup> )
1346		E23 MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1347 #		E23 MS(ESI) m/z: 532, 534([M+H] <sup>+</sup> )
1348 #		E33 MS(ESI) m/z: 518, 520([M+H] <sup>+</sup> )
1349 #		E35 (2HCl) MS(FAB) m/z: 509([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

[Tabla 171]

1350		E26 (0,5L-Tart) MS(API) m/z: 544([M+H]+)
1351		E26 MS(ESI) m/z: 502([M+H]+)
1352		E23 MS(API) m/z: 521([M+H]+)
1353		E6 MS(API) m/z: 537([M+H]+)
1354		E1181 MS(ESI) m/z: 626([M+H]+)
1355		E28 MS(ESI) m/z: 568([M+H]+)
1356		E6 MS(ESI) m/z: 539([M+H]+)

[Tabla 172]

1184 #		E1184 MS(ESI) m/z: 549([M+H]+)
--------	--	-----------------------------------

1357		E28 MS(ESI) m/z: 587([M+H] <sup>+</sup> )
1358		E23 (L-Tart) MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )
1359		E28 MS(ESI) m/z: 560([M+H] <sup>+</sup> )
1360		E26 MS(ESI) m/z: 511 ([M+H] <sup>+</sup> )
1361		E26 MS(ESI) m/z: 511([M+H] <sup>+</sup> )
1362 #		E26 MS(ESI) m/z: 531, 533([M+H] <sup>+</sup> )
1363 #		E26 MS(ESI) m/z: 614, 616([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

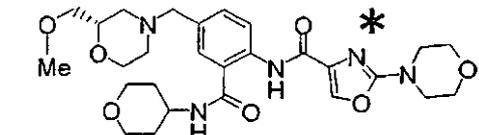
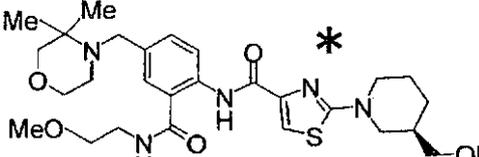
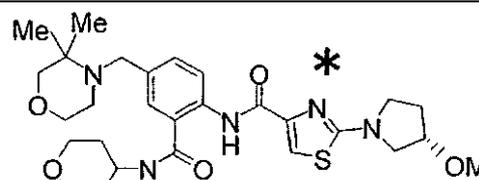
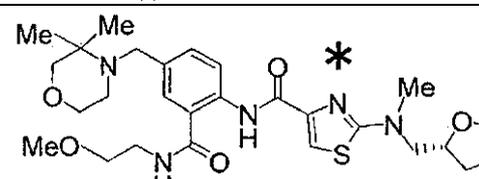
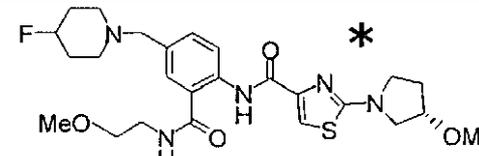
[Tabla 173]

1364 #		E26 MS(ESI) m/z: 614, 616([M+H] <sup>+</sup> )
1365 #		E26 MS(ESI) m/z: 621, 623([M+H] <sup>+</sup> )

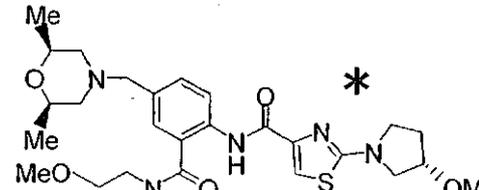
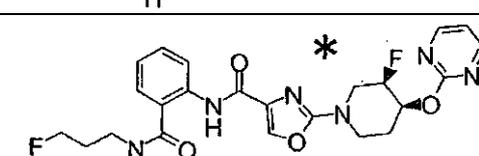
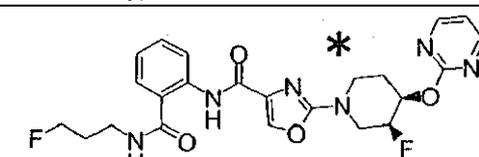
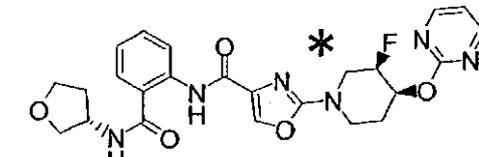
1366 #		E26 MS(ESI) m/z: 580, 582([M+H] <sup>+</sup> )
1367 #		E26 MS(ESI) m/z: 629, 631 ([M+H] <sup>+</sup> )
1368		E26 MS(ESI) m/z: 586([M+H] <sup>+</sup> )
1369		E28 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1370		E23 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1371		E26 MS(ESI) m/z: 528([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

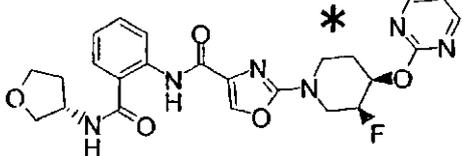
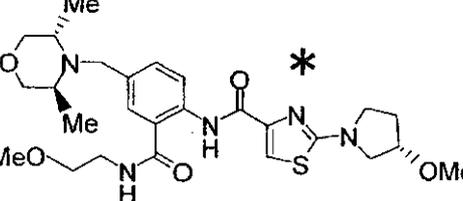
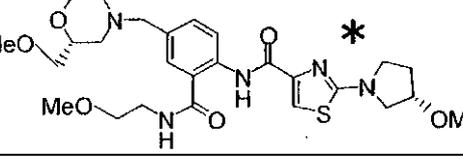
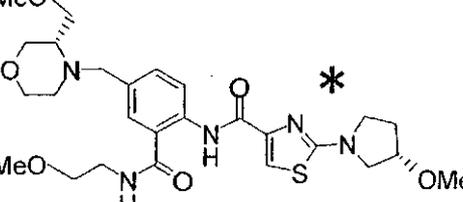
[Tabla 174]

1372		E26 MS(ESI) m/z: 486([M+H] <sup>+</sup> )
1373		E26 MS(API) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
1374		E26 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )

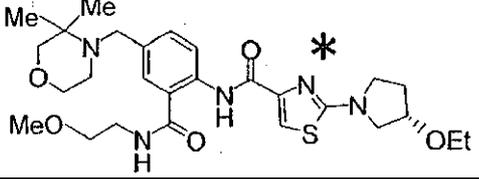
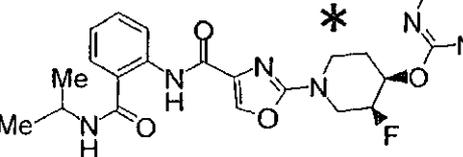
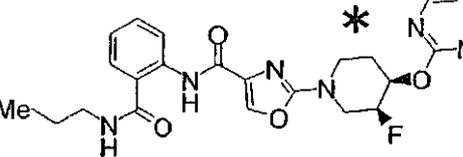
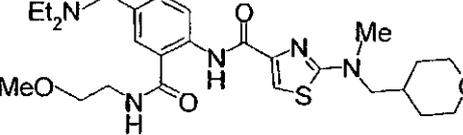
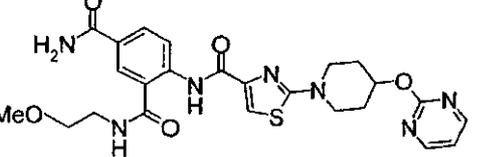
1375		E26 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1376		E28 (HCl) MS(ESI) m/z: 560([M+H] <sup>+</sup> )
1377		E26 MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )
1378		E28 MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1379		E1181 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )

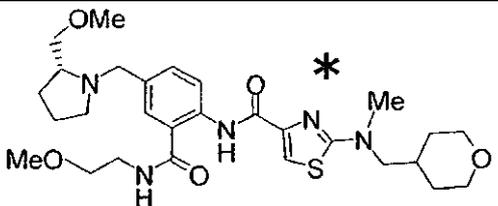
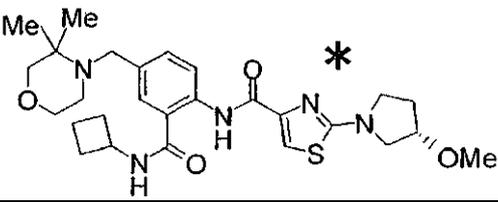
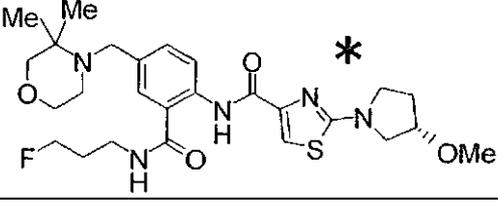
[Tabla 175]

1380		E1181 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1381		E26 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )
1382		E26 MS(ESI) m/z: 487([M+H] <sup>+</sup> )
1383		E26 MS(ESI) m/z: 497([M+H] <sup>+</sup> )

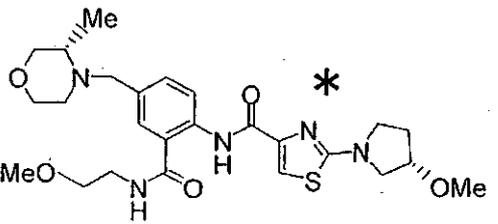
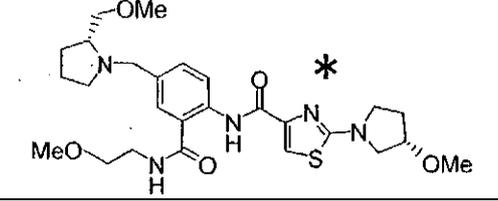
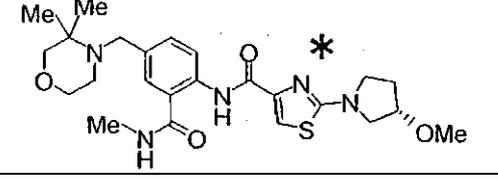
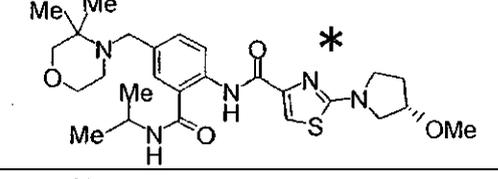
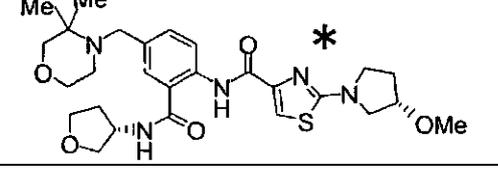
1384		E26 MS(ESI) m/z: 497([M+H] <sup>+</sup> )
1385		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1386		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 548([M+H] <sup>+</sup> )
1387		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 548([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 176]

1388		E28 (Fum) MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1389		E26 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
1390		E26 MS(ESI) m/z: 467([M-H] <sup>-</sup> )
1391		E28 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1392		E26 MS(ESI) m/z: 526([M+H] <sup>+</sup> )

1393		E28 (L-Tart) MS(ESI) m/z: 560([M+H] <sup>+</sup> )
1394		E1187 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 528([M+H] <sup>+</sup> )
1187		E1187 (Fum) MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )

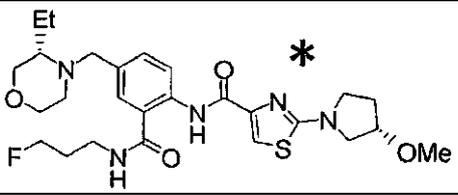
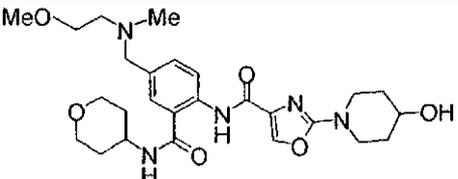
[Tabla 177]

1395		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1396		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1397		E1187 MS(ESI) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )
1398		E1187(Fum) MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1399		E1187(Fum) MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )

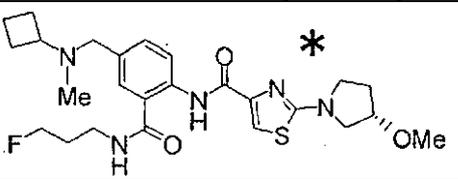
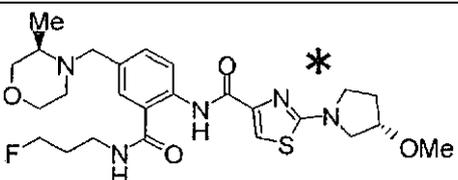
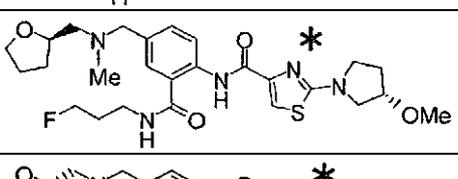
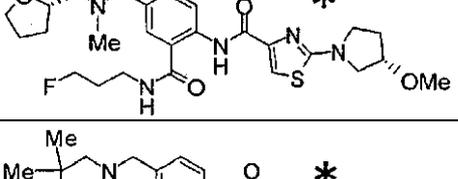
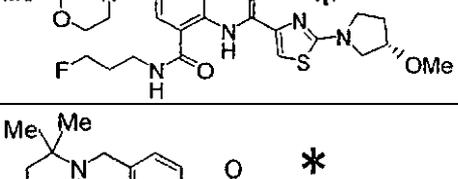
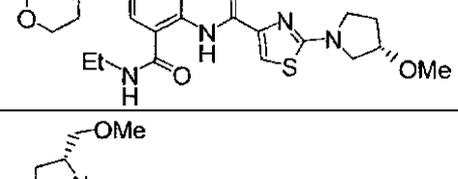
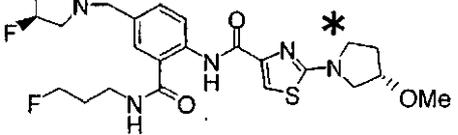
1400		E1187(Fum) MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1401		E1187(Fum) MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1402		E28 (Fum) MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 178]

1403		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1404		E33→E26 MS(FAB) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1405		E30 MS(FAB) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )
1406		E1181 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1407		E1181 MS(ESI) m/z: 550([M+H] <sup>+</sup> )
1408		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )

1409		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1410		E30 MS(FAB) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 179]

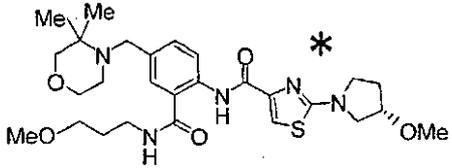
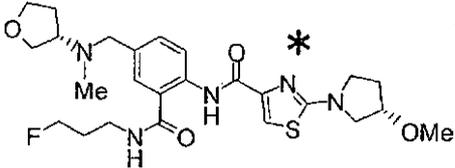
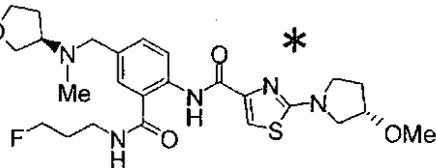
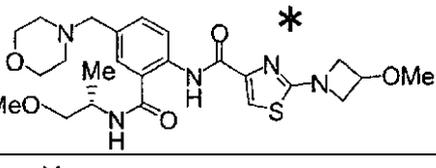
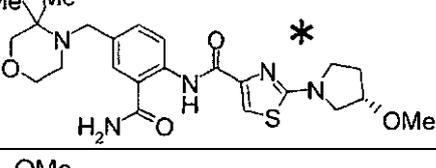
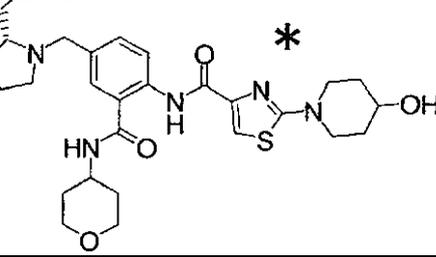
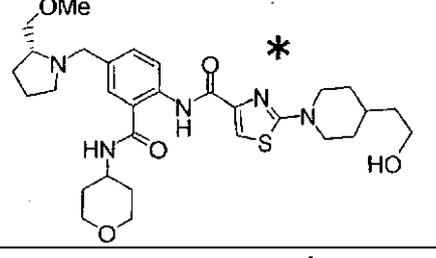
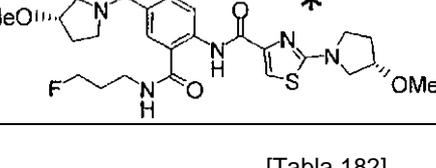
1411		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1412		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1413		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1414		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1415		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1416		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1417		E1181 (HCl) MS(ESI) m/z: 552([M+H] <sup>+</sup> )

1418		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
------	--	--

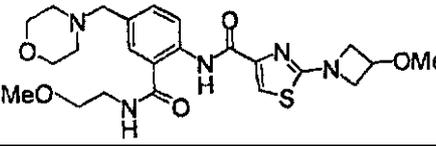
[Tabla 180]

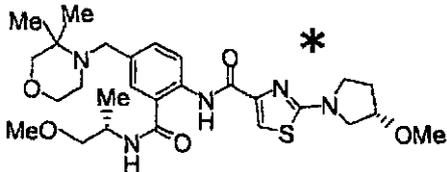
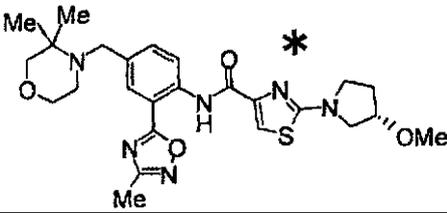
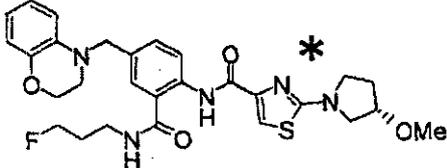
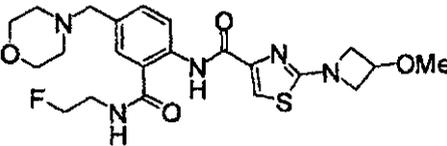
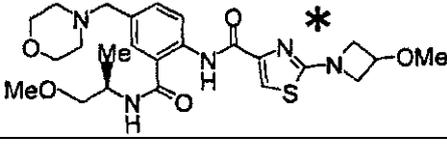
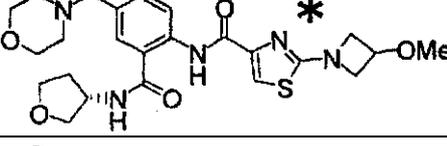
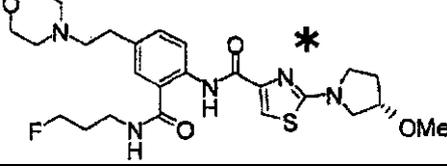
1419		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 514([M+H] <sup>+</sup> )
1420		E26 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1421		E26 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )
1422		E26 MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )
1423		E35 (3HCl) MS(ESI) m/z: 519([M+H] <sup>+</sup> )
1424		E1181(Fum) MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1425		E26 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1426		E26 MS(ESI) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 181]

1427		E26 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1428		E24 (Fum) MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1429		E24 (Fum) MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1430		E26 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1431		E26 MS(ESI) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )
1432		E28 MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )
1433		E28 MS(ESI) m/z: 586([M+H] <sup>+</sup> )
1434		E1181 (0,5L-Tart) MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )

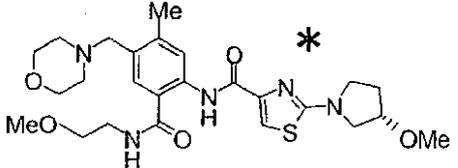
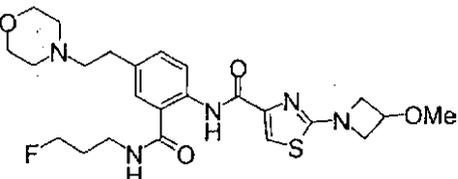
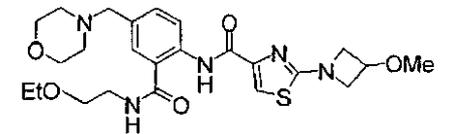
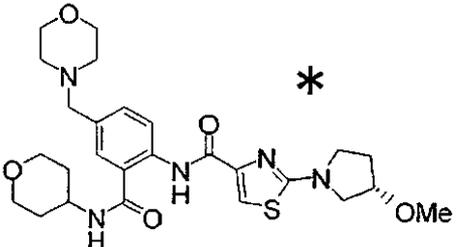
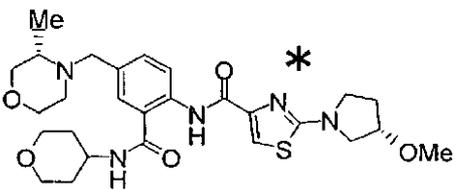
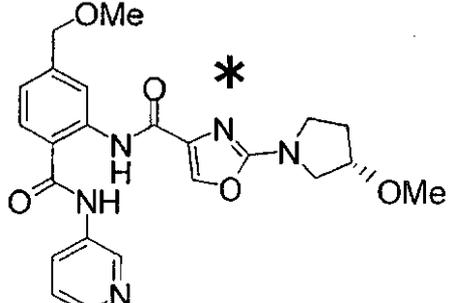
[Tabla 182]

1435		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 490([M+H] <sup>+</sup> )
------	---	--

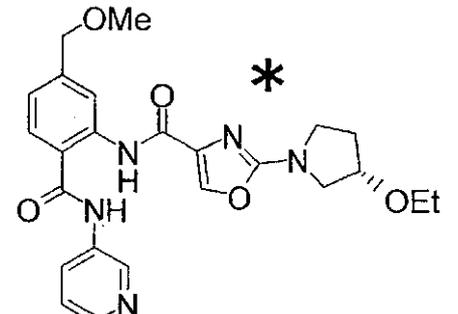
1436		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1185 #		E1185 MS(ESI) m/z: 513([M+H] <sup>+</sup> )
1437		E1181 MS(ESI) m/z: 554([M+H] <sup>+</sup> )
1438		E26 MS(ESI) m/z: 478([M+H] <sup>+</sup> )
1439		E26 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1440		E26 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1441		E6 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )

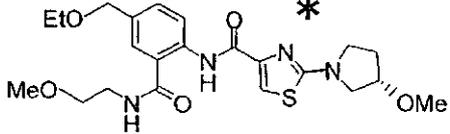
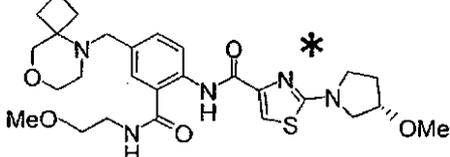
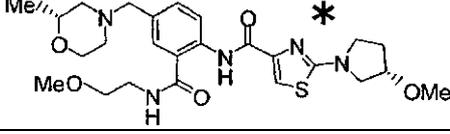
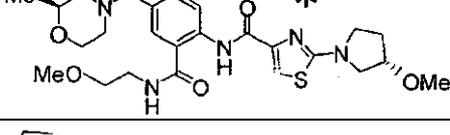
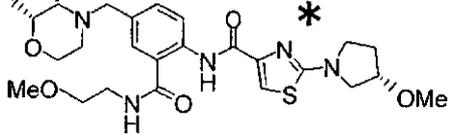
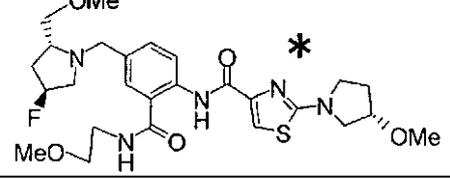
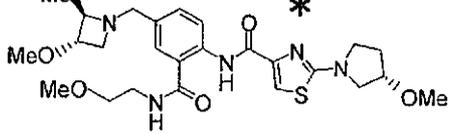
#: Ejemplo de Referencia

[Tabla 183]

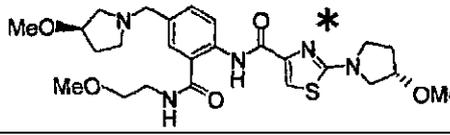
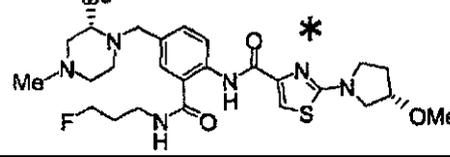
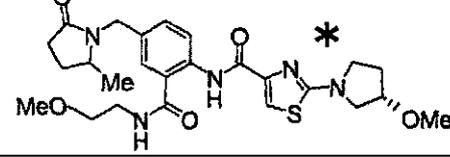
1442		E6 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1443		E6 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1444		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1445		E26 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1446		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1447		E9 MS(ESI) m/z: 452([M+H] <sup>+</sup> )

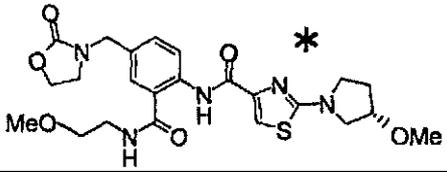
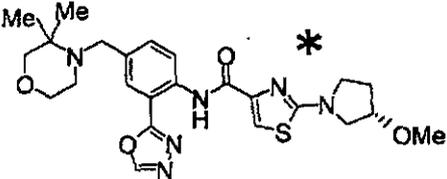
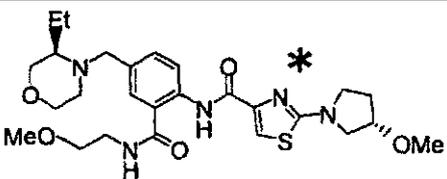
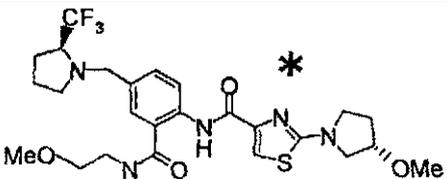
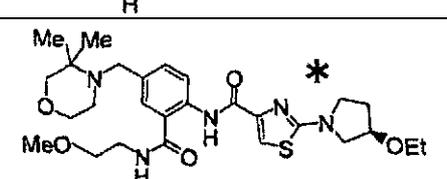
[Tabla 184]

1448		E9 MS(ESI) m/z: 466([M+H] <sup>+</sup> )
------	---	---

1449		E1182 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
1450		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1451		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1181		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1452		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1453		E1181 MS(ESI) m/z: 550([M+H] <sup>+</sup> )
1454		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )

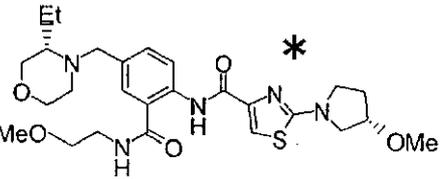
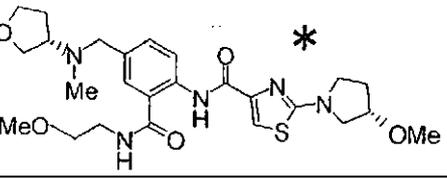
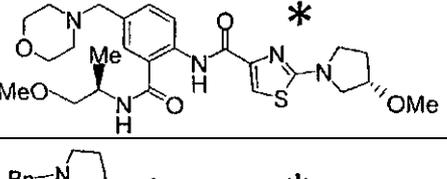
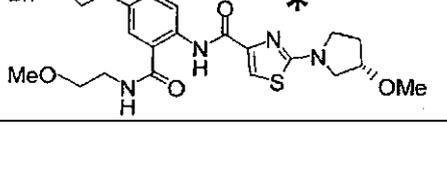
[Tabla 185]

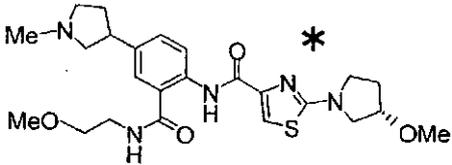
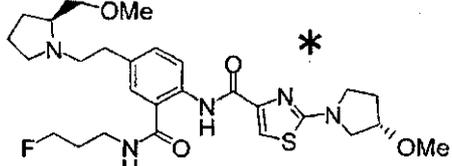
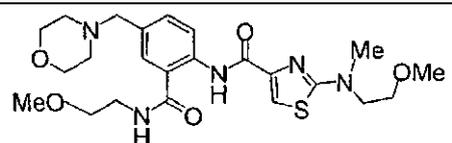
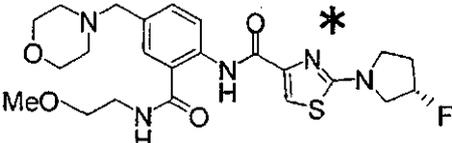
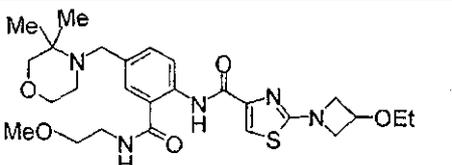
1455		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1456		E24 (3Fum) MS(ESI) m/z: 533([M+H] <sup>+</sup> )
1457		E26 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )

1458		E26 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1459 #		E1184 MS(ESI) m/z: 499([M+H] <sup>+</sup> )
1460		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1461		E1181 MS(ESI) m/z: 556([M+H] <sup>+</sup> )
1462		E6 MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )

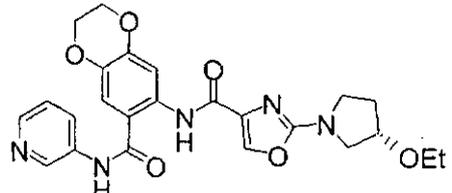
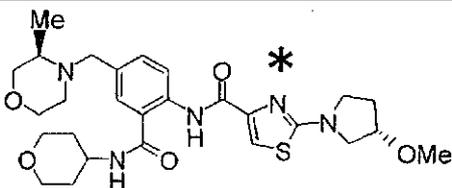
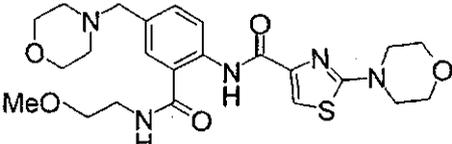
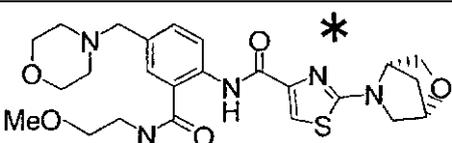
#: Ejemplo de Referencia

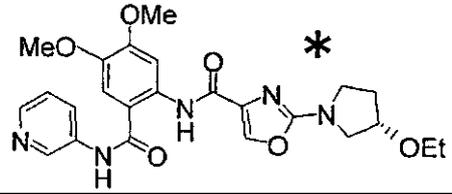
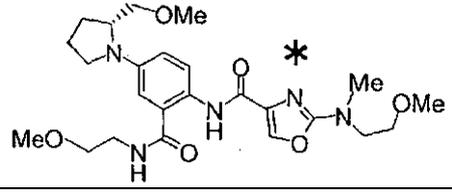
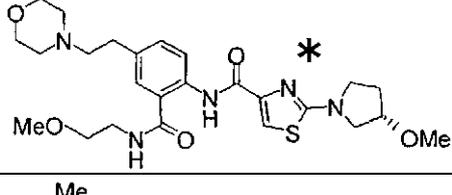
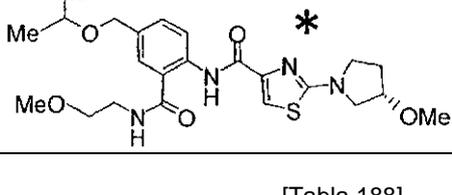
[Tabla 186]

1463		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1464		E24 (Fum) MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1465		E26 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1466		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )

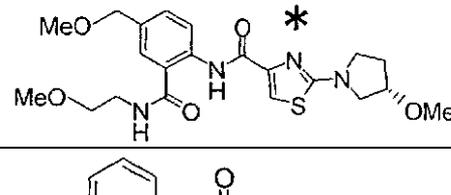
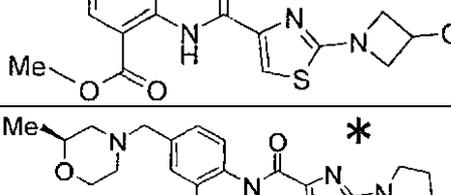
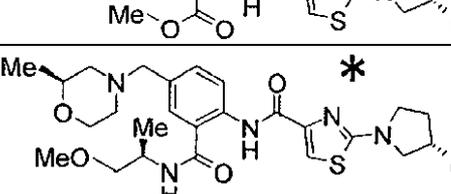
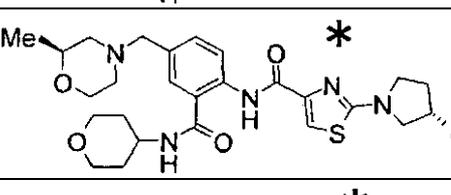
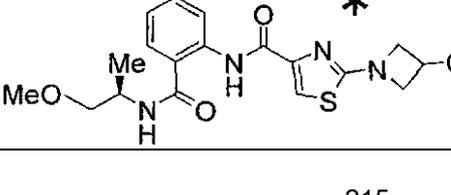
1467		E24 (Fum) MS(ESI) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )
1468		E1181 MS(ESI) m/z: 548([M+H] <sup>+</sup> )
1469		E6 MS(ESI) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )
1470		E6 MS(ESI) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )
1471		E6 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )

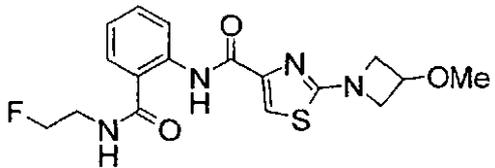
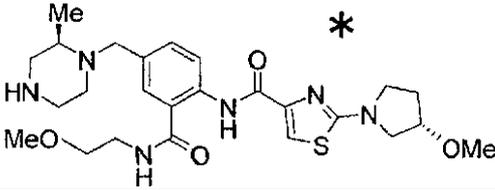
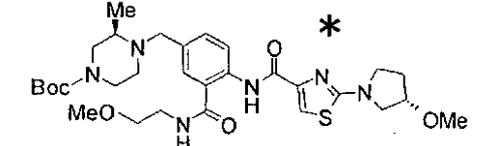
[Tabla 187]

1472		E9 MS(ESI) m/z: 480([M+H] <sup>+</sup> )
1473		E1181 (Fum) MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1474		E6 MS(ESI) m/z: 488([M-H] <sup>-</sup> )
1475		E6 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )

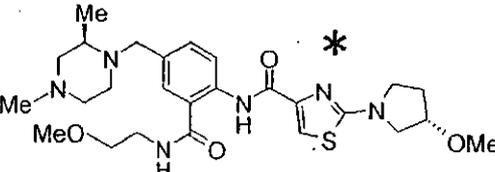
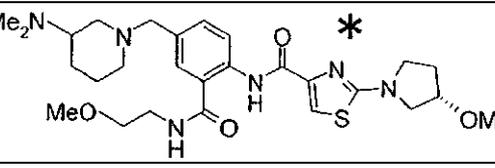
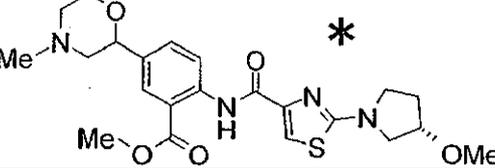
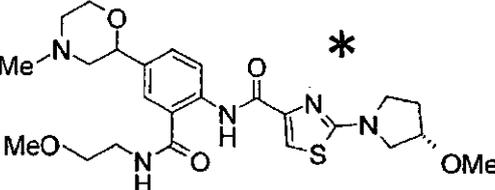
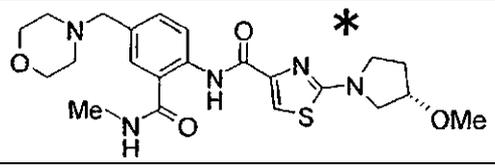
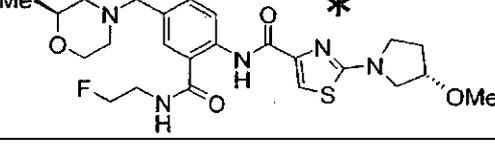
1476		E9 MS(ESI) m/z: 482([M+H] <sup>+</sup> )
1477		E26 (HCl) MS(ESI) m/z: 490([M+H] <sup>+</sup> )
1478		E6 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1182		E1182 MS(ESI) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )

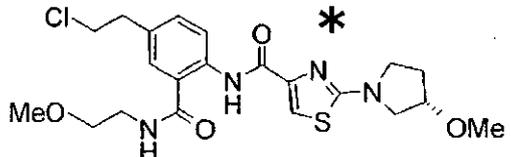
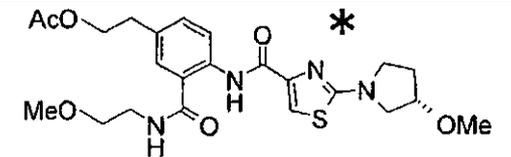
[Tabla 188]

1479		E1182 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
1480		E6 MS(ESI) m/z: 348([M+H] <sup>+</sup> )
1481		E6 MS(ESI) m/z: 475([M+H] <sup>+</sup> )
1482		E33→E26 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1483		E33→E26 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1484		E3→E26 MS(ESI) m/z: 405([M+H] <sup>+</sup> )

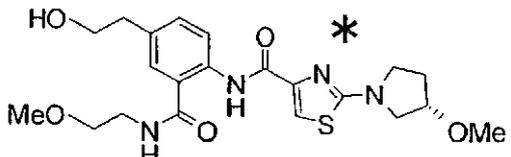
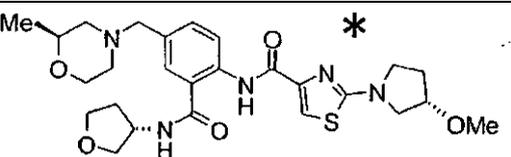
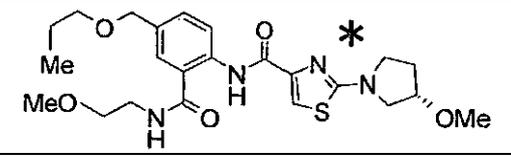
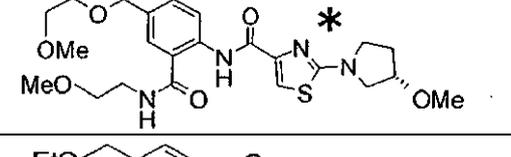
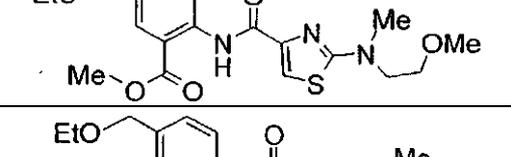
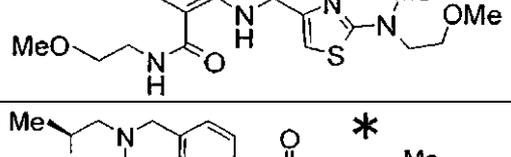
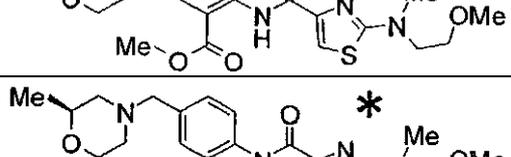
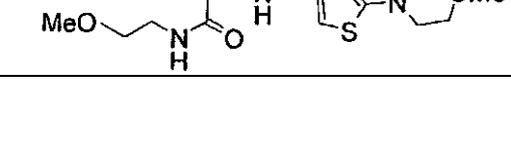
1485		E3→E26 MS(ESI) m/z: 379([M+H] <sup>+</sup> )
1486		E35 (3HCl) MS(ESI) m/z: 517([M+H] <sup>+</sup> )
1487		E1181 MS(ESI) m/z: 617([M+H] <sup>+</sup> )

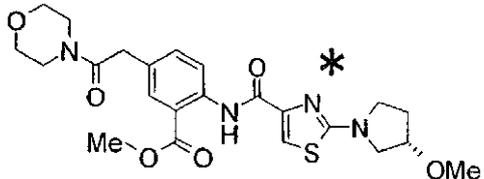
[Tabla 189]

1488		E24 (2Fum) MS(ESI) m/z: 531([M+H] <sup>+</sup> )
1489		E1181 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1490		E6 MS(ESI) m/z: 461([M+H] <sup>+</sup> )
1491		E33→E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1492		E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 460([M+H] <sup>+</sup> )
1493		E33→E26 (Fum) MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )

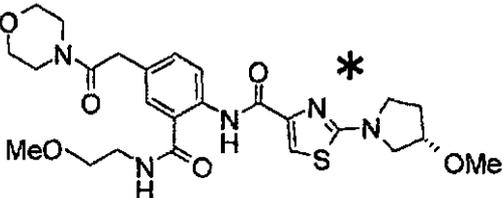
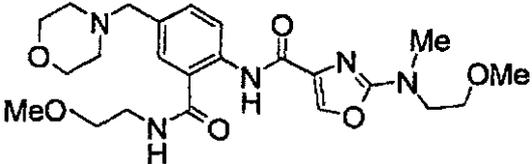
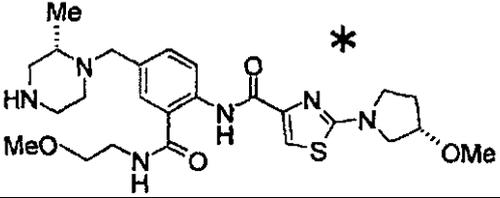
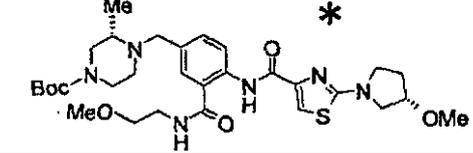
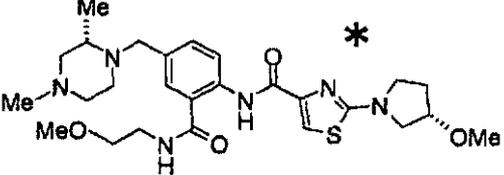
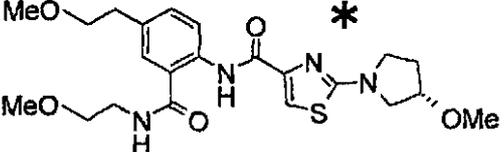
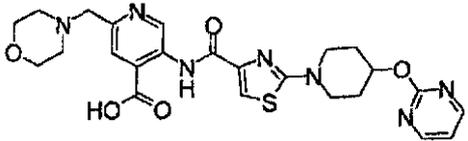
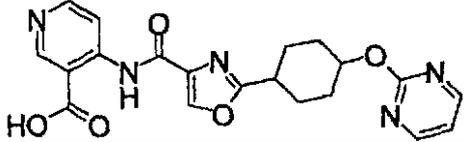
1494		E1188 MS(ESI) m/z: 467([M+H] <sup>+</sup> )
1190		E1190 MS(ESI) m/z: 491 ([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 190]

1495		E33 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )
1496		E33→E26 (1,5Fum) MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1497		E1182 MS(ESI) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )
1498		E1182 MS(ESI) m/z: 493([M+H] <sup>+</sup> )
1499		E6 MS(ESI) m/z: 408([M+H] <sup>+</sup> )
1500		E33→E26 MS(ESI) m/z: 451([M+H] <sup>+</sup> )
1501		E6 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
1502		E33→E26 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )

1503		E6 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
------	---	---

[Tabla 191]

1504		E33→E26 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1505		E6 MS(ESI) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )
1506		E35 (3HCl) MS(ESI) m/z: 517([M+H] <sup>+</sup> )
1507		E1181 MS(ESI) m/z: 617([M+H] <sup>+</sup> )
1508		E24 (2Fum) MS(ESI) m/z: 531([M+H] <sup>+</sup> )
1191		E1191 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
1509		E6→E33 MS(FAB) m/z: 526([M+H] <sup>+</sup> )
1510 #		E33 MS(ESI) m/z: 410([M+H] <sup>+</sup> )

#: Ejemplo de Referencia

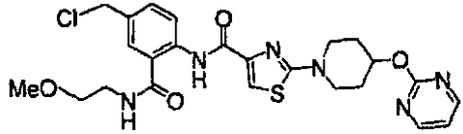
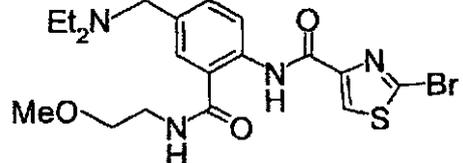
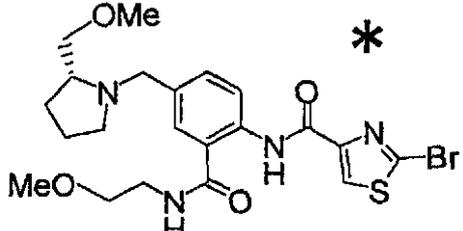
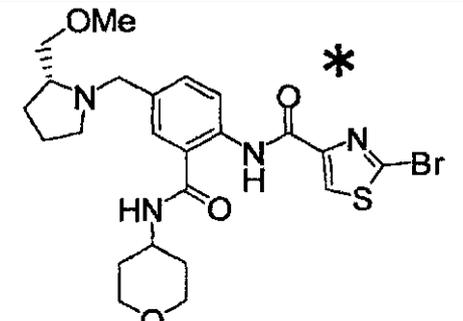
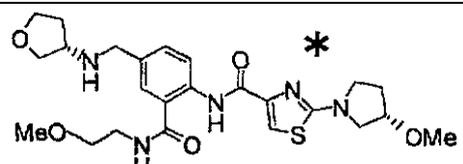
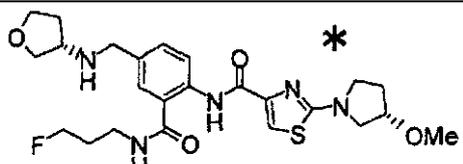
[Tabla 192]

1511		E33 MS(ESI) m/z: 437([M+H]+)
1512		E33 MS(ESI) m/z: 425([M+H]+)
1513		E33 MS(ESI) m/z: 429([M+H]+)
1514		E30 MS(ESI) m/z: 437([M-H]-)
1515 #		P3→E23 MS(ESI) m/z: 424([M+H]+)
1516		E23 MS(ESI) m/z: 451([M+H]+)
1517 #		E1188 MS(FAB) m/z: 432,434([M+H]+)
1188		E1188 MS(ESI) m/z: 453,455([M+H]+)
1518		E1188 MS(ESI) m/z: 455([M+H]+)

#: Ejemplo de Referencia

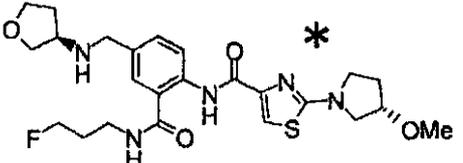
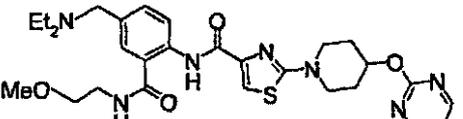
[Tabla 193]

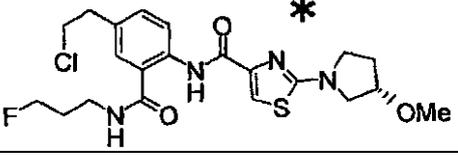
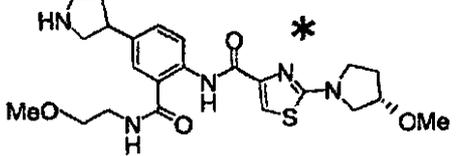
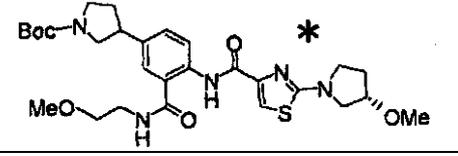
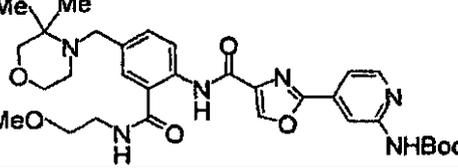
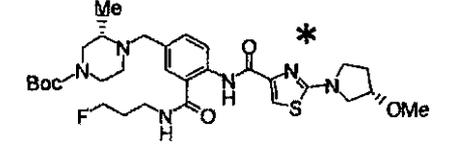
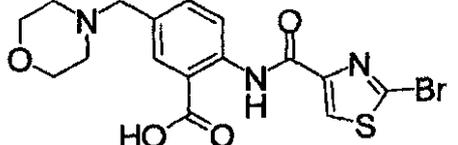
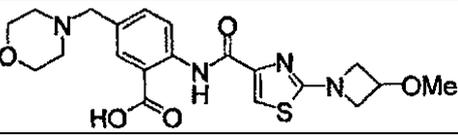
1519		E1188 MS(ESI) m/z: 479([M+H]+)
------	--	-----------------------------------

1520		E1188 MS(FAB) m/z: 531([M+H] <sup>+</sup> )
1521 #		E1181 MS(ESI) m/z: 471 ([M+H] <sup>+</sup> )
1522 #		E1181 MS(ESI) m/z: 513([M+H] <sup>+</sup> )
1523 #		E6 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )
1524		E1181 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1525		E1181 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )

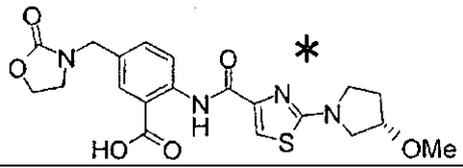
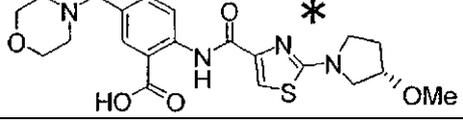
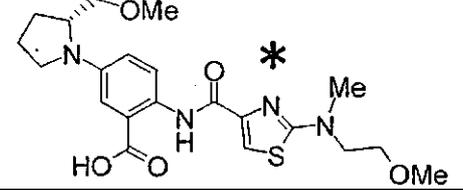
#: Ejemplo de Referencia

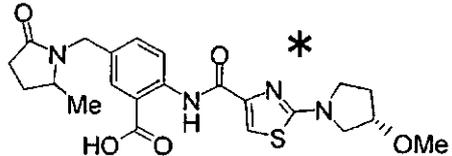
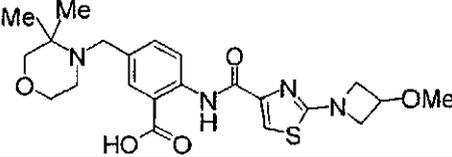
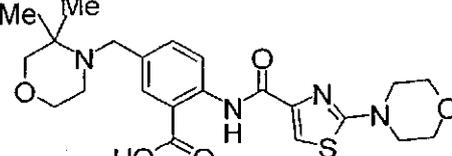
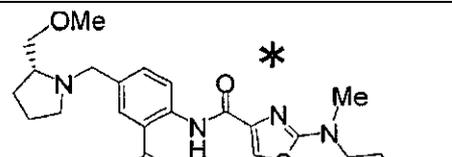
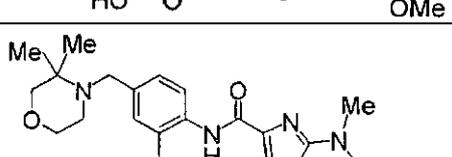
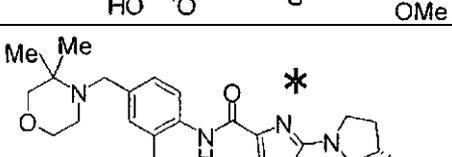
[Tabla 194]

1526		E1181 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1527		E1181 MS(FAB) m/z: 568([M+H] <sup>+</sup> )

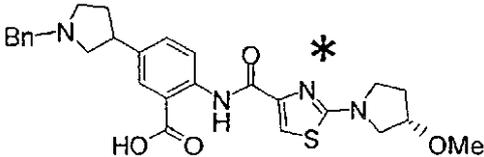
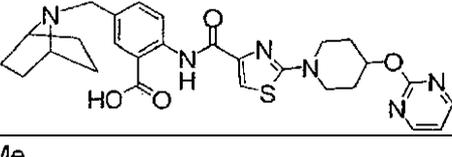
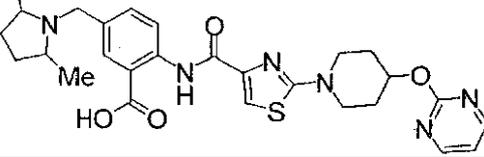
1528		E1188 MS(ESI) m/z: 469([M+H] <sup>+</sup> )
1529		E35 MS(ESI) m/z: 474([M+H] <sup>+</sup> )
1189		E1189 MS(ESI) m/z: 574([M+H] <sup>+</sup> )
1530 #		E30 MS(ESI) m/z: 609([M+H] <sup>+</sup> )
1531		E1181 MS(ESI) m/z: 619([M+H] <sup>+</sup> )
1532 #		E33 MS(ESI) m/z: 426,428([M+H] <sup>+</sup> )
1533		E33 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
#: Ejemplo de Referencia		

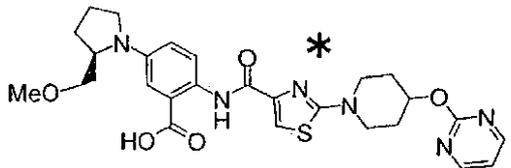
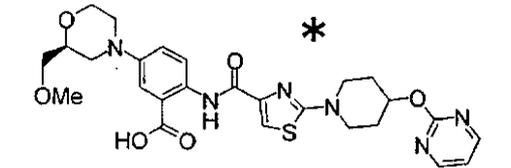
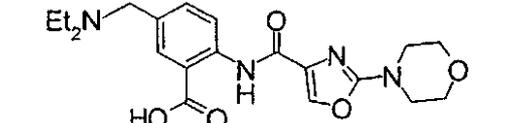
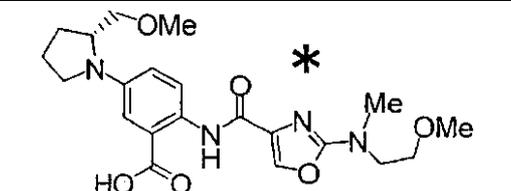
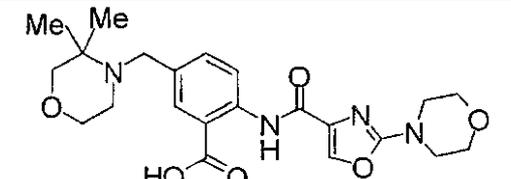
[Tabla 195]

1534		E33 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
1535		E33 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
1536		E33 MS(ESI) m/z: 449([M+H] <sup>+</sup> )

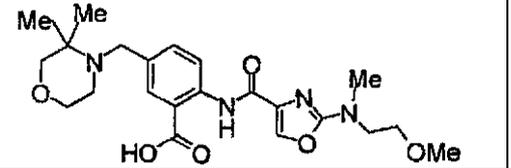
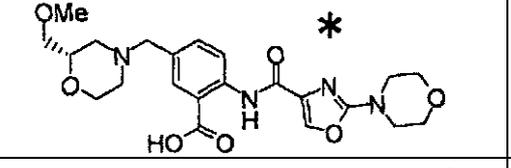
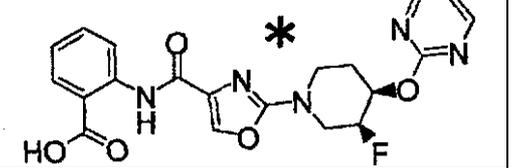
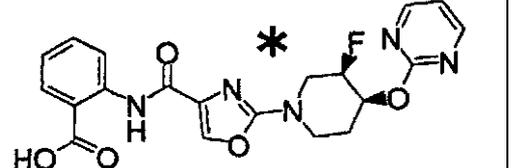
1537		E33 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
1538		E33 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
1539		E33 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
1540		E33 MS(ESI) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
1541		E33 MS(API) m/z: 463([M+H] <sup>+</sup> )
1542		E33 MS(ESI) m/z: 475([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 196]

1543		E33 MS(ESI) m/z: 507([M+H] <sup>+</sup> )
1544		E33 MS(FAB) m/z: 535([M+H] <sup>+</sup> )
1545		E33 MS(ESI) m/z: 537([M+H] <sup>+</sup> )

1546		E33 MS(FAB) m/z: 539([M+H] <sup>+</sup> )
1547		E33 MS(ESI) m/z: 555([M+H] <sup>+</sup> )
1548		E33 MS(API) m/z: 401 ([M-H] <sup>-</sup> )
1549		E33 MS(ESI) m/z: 433([M+H] <sup>+</sup> )
1550		E33 MS(ESI) m/z: 443([M-H] <sup>-</sup> )

[Tabla 197]

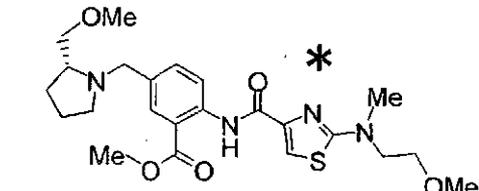
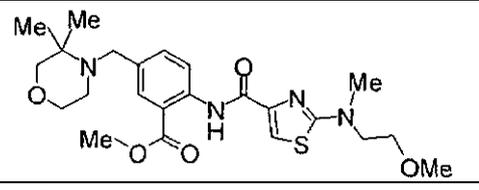
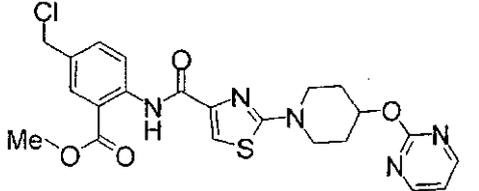
1551		E33 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )
1552		E33 MS(ESI) m/z: 459([M-H] <sup>-</sup> )
1553		E33 MS(ESI) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )
1554		E33 MS(ESI) m/z: 428([M+H] <sup>+</sup> )

1555		E33 MS(ESI) m/z: 533([M+H] <sup>+</sup> )
1556		E33 MS(FAB) m/z: 511 ([M+H] <sup>+</sup> )
1557 #		E30 MS(FAB) m/z: 440,442([M+H] <sup>+</sup> )
1558		E6 MS(ESI) m/z: 447([M+H] <sup>+</sup> )

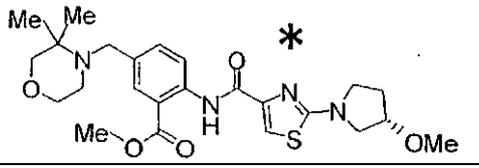
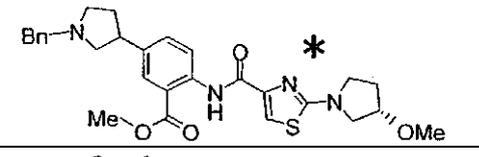
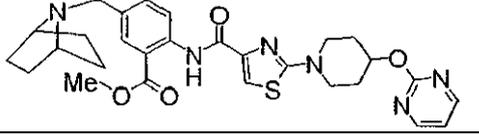
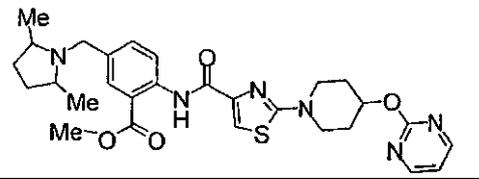
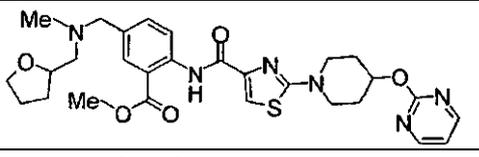
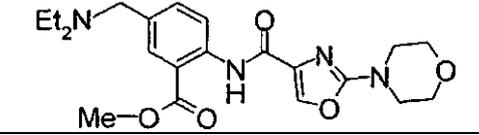
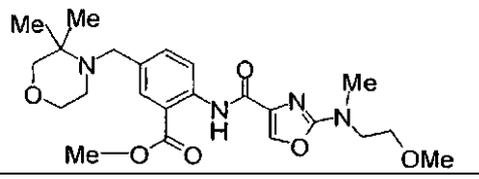
#: Ejemplo de Referencia

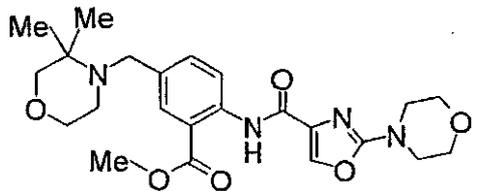
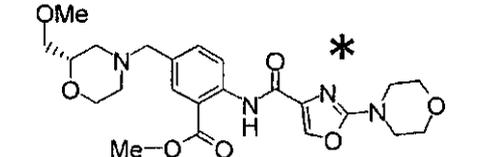
[Tabla 198]

1559		E6 MS(ESI) m/z: 459([M+H] <sup>+</sup> )
1560		E6 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
1561		E6 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )
1562		E6 MS(ESI) m/z: 473([M+H] <sup>+</sup> )
1563		E6 MS(ESI) m/z: 475([M+H] <sup>+</sup> )
1564		E6 MS(ESI) m/z: 475([M+H] <sup>+</sup> )

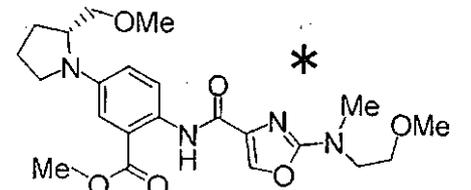
1565		E30 MS(ESI) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )
1566		E6 MS(ESI) m/z: 477([M+H] <sup>+</sup> )
1567		E1188 MS(FAB) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 199]

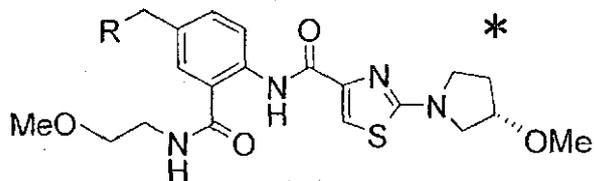
1568		E6 MS(ESI) m/z: 489([M+H] <sup>+</sup> )
1569		E6 MS(ESI) m/z: 521([M+H] <sup>+</sup> )
1570		E6 MS(FAB) m/z: 549([M+H] <sup>+</sup> )
1571		E6 MS(FAB) m/z: 551([M+H] <sup>+</sup> )
1572		E1181 MS(ESI) m/z: 567([M+H] <sup>+</sup> )
1573		E6 MS(ESI) m/z: 417([M+H] <sup>+</sup> )
1574		E23 MS(ESI) m/z: 461 ([M+H] <sup>+</sup> )

1575		<p>E23 MS(ESI) m/z: 459([M+H]<sup>+</sup>)</p>
1576		<p>E6 MS(API) m/z: 475([M+H]<sup>+</sup>)</p>

[Tabla 200]

1577		<p>E9 MS(ESI) m/z: 447([M+H]<sup>+</sup>)</p>
------	---	---

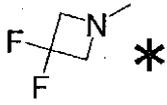
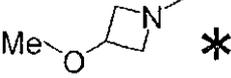
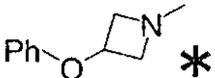
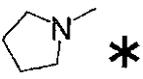
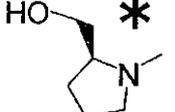
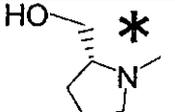
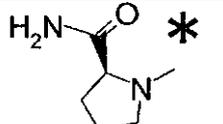
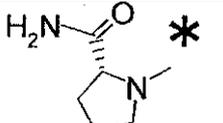
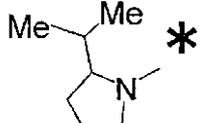
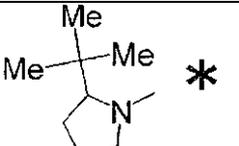
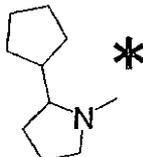
[Tabla 201]

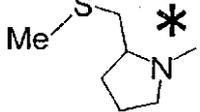
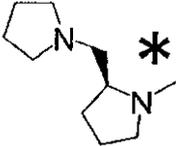
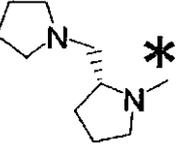
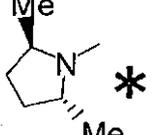
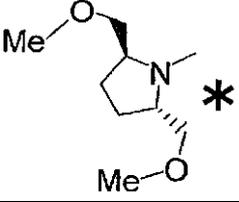
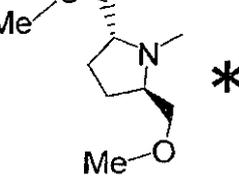
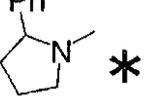
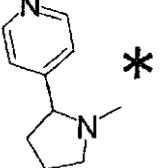


Ej.	R	Sin (Sal) Dat
1578		E1192 MS(ESI) m/z: 476([M+H] <sup>+</sup> )
1579		E1192 MS(ESI) m/z: 492([M+H] <sup>+</sup> )
1580		E1192 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1581		E1192 MS(ESI) m/z: 490([M+H] <sup>+</sup> )
1582		E1192 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1583		E1192 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1584		E1192 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1585		E1192 MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1586		E1192 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1587		E1192 MS(ESI) m/z: 548([M+H] <sup>+</sup> )

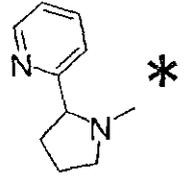
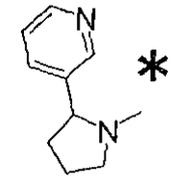
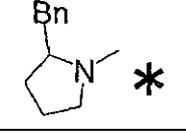
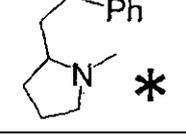
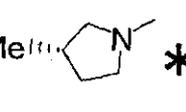
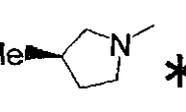
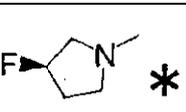
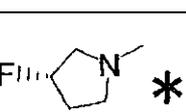
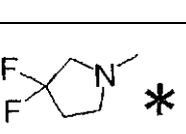
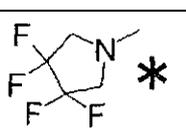
Ej.	R	Sin (Sal) Dat
1588		E1192 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1589		E1192 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1590		E1192 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1591		E1192 MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1592		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1593		E1192 MS(ESI) m/z: 559([M+H] <sup>+</sup> )
1594		E1192 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1595		E1192 MS(ESI) m/z: 558([M+H] <sup>+</sup> )

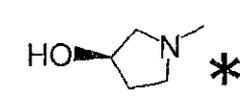
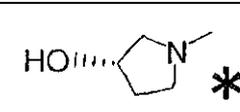
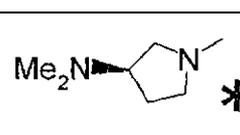
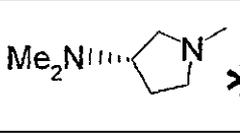
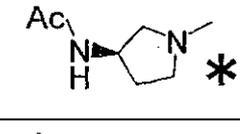
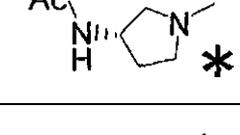
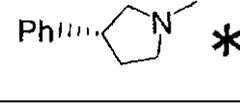
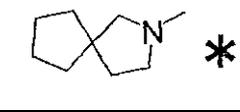
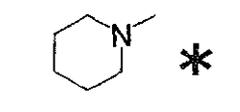
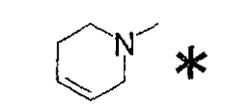
[Tabla 202]

1596		E1192 MS(ESI) m/z: 510([M+H] <sup>+</sup> )
1597		E1192 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1598		E1192 MS(ESI) m/z: 566([M+H] <sup>+</sup> )
1192		E1192 MS(ESI) m/z: 488([M+H] <sup>+</sup> )
1599		E1192 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1600		E1192 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1601		E1192 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
1602		E1192 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
1603		E1192 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1604		E1192 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1605		E1192 MS(ESI) m/z: 556([M+H] <sup>+</sup> )

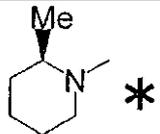
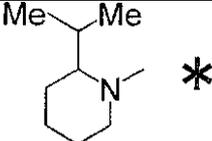
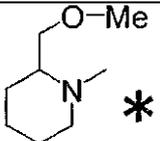
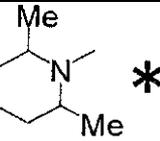
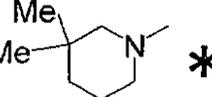
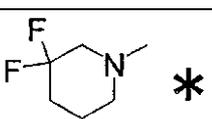
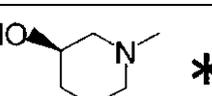
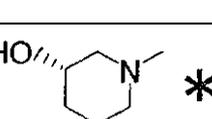
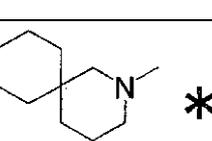
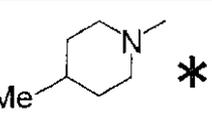
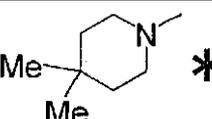
1606		E1192 MS(ESI) m/z: 548([M+H] <sup>+</sup> )
1607		E1192 MS(ESI) m/z: 571 ([M+H] <sup>+</sup> )
1608		E1192 MS(ESI) m/z: 571 ([M+H] <sup>+</sup> )
1609		E1192 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1610		E1192 MS(ESI) m/z: 576([M+H] <sup>+</sup> )
1611		E1192 MS(ESI) m/z: 576([M+H] <sup>+</sup> )
1612		E1192 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
1613		E1192 MS(ESI) m/z: 565([M+H] <sup>+</sup> )

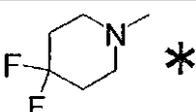
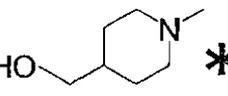
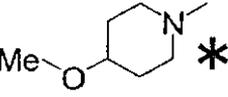
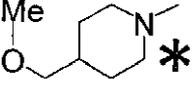
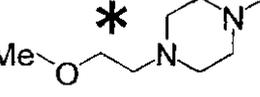
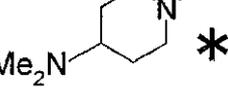
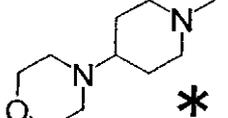
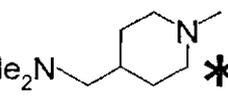
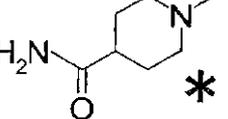
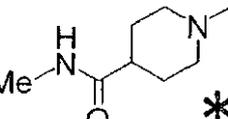
[Tabla 203]

1614		E1192 MS(ESI) m/z: 565([M+H] <sup>+</sup> )
1615		E1192 MS(ESI) m/z: 565([M+H] <sup>+</sup> )
1616		E1192 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )
1617		E1192 MS(ESI) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
1618		E1192 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1619		E1192 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1620		E1192 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1621		E1192 MS(ESI) m/z: 506([M+H] <sup>+</sup> )
1622		E1192 MS(ESI) m/z: 524([M+H] <sup>+</sup> )
1623		E1192 MS(ESI) m/z: 560([M+H] <sup>+</sup> )

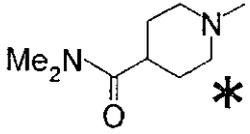
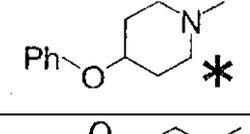
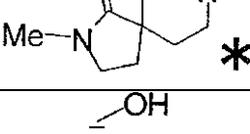
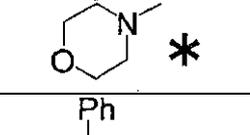
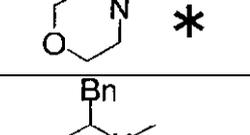
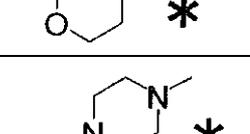
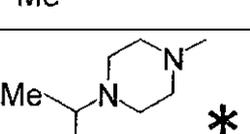
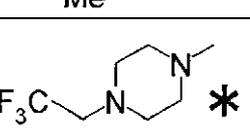
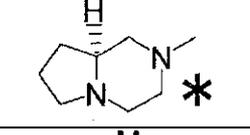
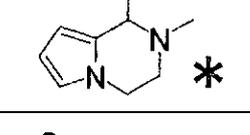
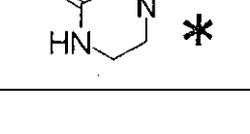
1624		E1192 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1625		E1192 MS(ESI) m/z: 504([M+H] <sup>+</sup> )
1626		E1192 MS(ESI) m/z: 531([M+H] <sup>+</sup> )
1627		E1192 MS(ESI) m/z: 531([M+H] <sup>+</sup> )
1628		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1629		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1630		E1192 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
1631		E1192 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
1632		E1192 MS(ESI) m/z: 542([M+H] <sup>+</sup> )
1633		E1192 MS(ESI) m/z: 502([M+H] <sup>+</sup> )
1634		E1192 MS(ESI) m/z: 500([M+H] <sup>+</sup> )

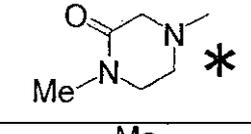
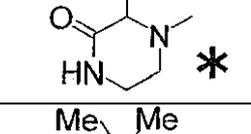
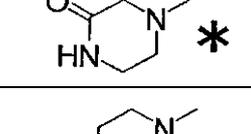
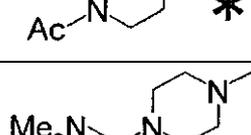
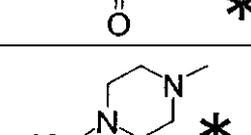
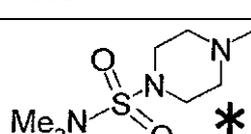
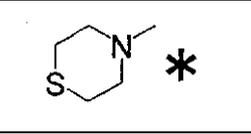
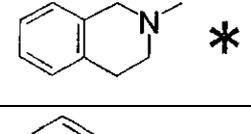
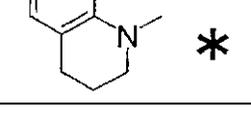
[Tabla 204]

1635		E1192 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1636		E1192 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1637		E1192 MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1638		E1192 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1639		E1192 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )
1640		E1192 MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )
1641		E1192 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1642		E1192 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1643		E1192 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
1644		E1192 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1645		E1192 MS(ESI) m/z: 530([M+H] <sup>+</sup> )

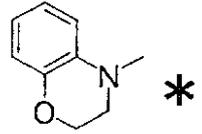
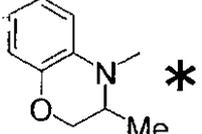
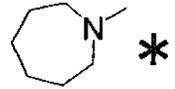
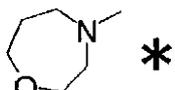
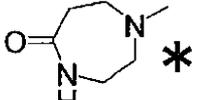
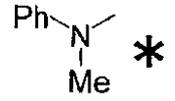
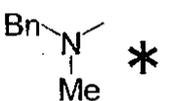
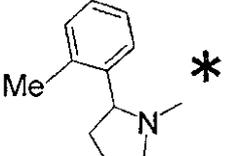
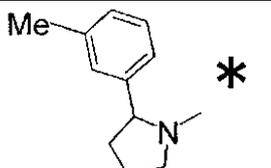
1646		E1192 MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )
1647		E1192 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1648		E1192 MS(ESI) m/z: 532([M+H] <sup>+</sup> )
1649		E1192 MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1650		E1192 MS(ESI) m/z: 561([M+H] <sup>+</sup> )
1651		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1652		E1192 MS(ESI) m/z: 587([M+H] <sup>+</sup> )
1653		E1192 MS(ESI) m/z: 559([M+H] <sup>+</sup> )
1654		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1655		E1192 MS(ESI) m/z: 559([M+H] <sup>+</sup> )

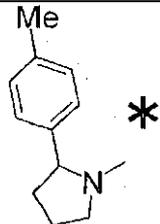
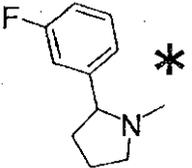
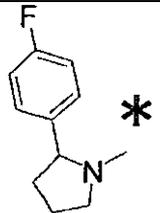
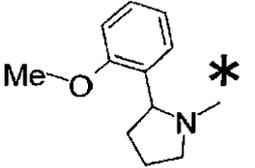
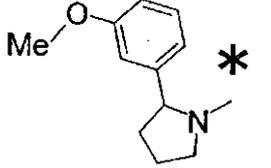
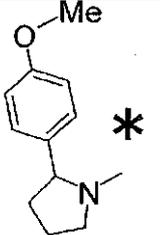
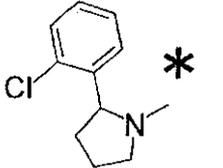
[Tabla 205]

1656		E1192 MS(ESI) m/z: 573([M+H] <sup>+</sup> )
1657		E1192 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1658		E1192 MS(ESI) m/z: 585([M+H] <sup>+</sup> )
1659		E1192 MS(ESI) m/z: 534([M+H] <sup>+</sup> )
1660		E1192 MS(ESI) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
1661		E1192 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1662		E1192 MS(ESI) m/z: 517([M+H] <sup>+</sup> )
1663		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1664		E1192 MS(ESI) m/z: 585([M+H] <sup>+</sup> )
1665		E1192 MS(ESI) m/z: 543([M+H] <sup>+</sup> )
1666		E1192 MS(ESI) m/z: 553([M+H] <sup>+</sup> )
1667		E1192 MS(ESI) m/z: 517([M+H] <sup>+</sup> )

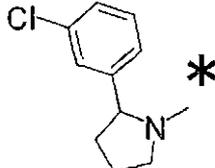
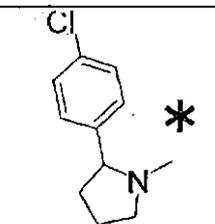
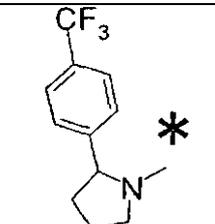
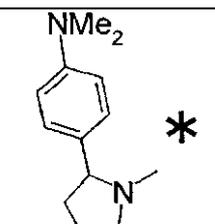
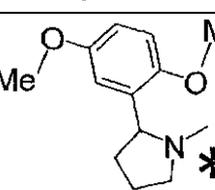
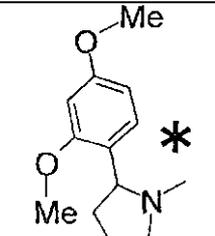
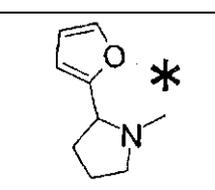
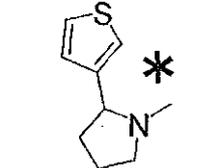
1668		E1192 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
1669		E1192 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
1670		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1671		E1192 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1672		E1192 MS(ESI) m/z: 574([M+H] <sup>+</sup> )
1673		E1192 MS(ESI) m/z: 581 ([M+H] <sup>+</sup> )
1674		E1192 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
1675		E1192 MS(ESI) m/z: 520([M+H] <sup>+</sup> )
1676		E1192 MS(ESI) m/z: 550([M+H] <sup>+</sup> )
1677		E1192 MS(ESI) m/z: 550([M+H] <sup>+</sup> )

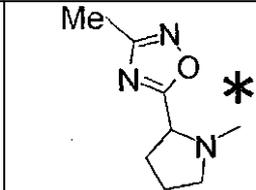
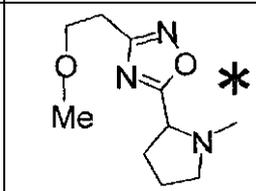
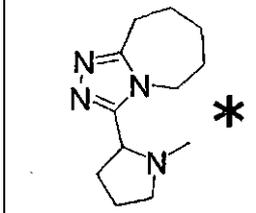
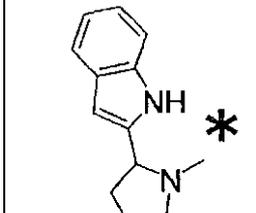
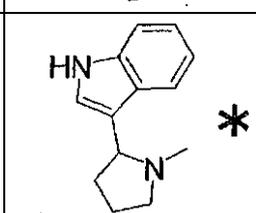
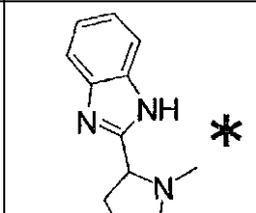
[Tabla 206]

1678		E1192 MS(ESI) m/z: 552([M+H] <sup>+</sup> )
1679		E1192 MS(ESI) m/z: 566([M+H] <sup>+</sup> )
1680		E1192 MS(ESI) m/z: 516([M+H] <sup>+</sup> )
1681		E1192 MS(ESI) m/z: 518([M+H] <sup>+</sup> )
1682		E1192 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
1683		E1192 MS(ESI) m/z: 531 ([M+H] <sup>+</sup> )
1193		E1193 MS(ESI) m/z: 524([M+H] <sup>+</sup> )
1684		E1193 MS(ESI) m/z: 538([M+H] <sup>+</sup> )
1685		E1193 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )
1686		E1193 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )

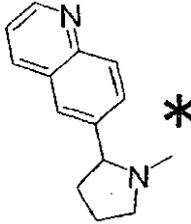
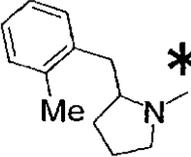
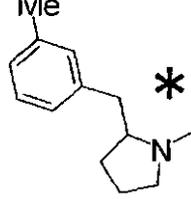
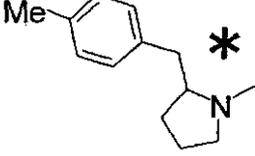
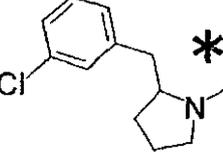
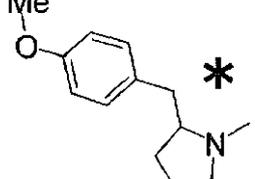
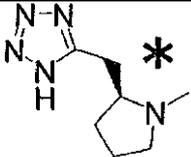
1687		E1193 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )
1688		E1193 MS(ESI) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
1689		E1193 MS(ESI) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
1690		E1193 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1691		E1193 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1692		E1193 MS(ESI) m/z: 594([M+H] <sup>+</sup> )
1693		E1193 MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )

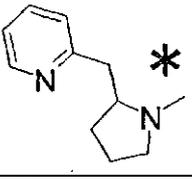
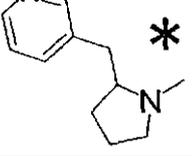
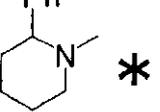
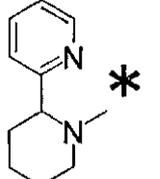
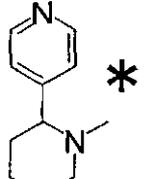
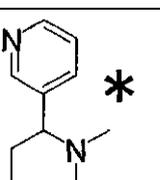
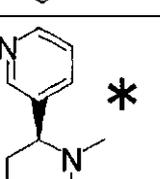
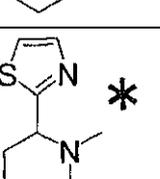
[Tabla 207]

1694		E1193 MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )
1695		E1193 MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )
1696		E1193 MS(ESI) m/z: 632([M+H] <sup>+</sup> )
1697		E1193 MS(ESI) m/z: 607([M+H] <sup>+</sup> )
1698		E1193 MS(ESI) m/z: 624([M+H] <sup>+</sup> )
1699		E1193 MS(ESI) m/z: 624([M+H] <sup>+</sup> )
1700		E1193 MS(ESI) m/z: 554([M+H] <sup>+</sup> )
1701		E1193 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )

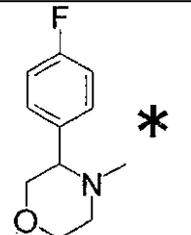
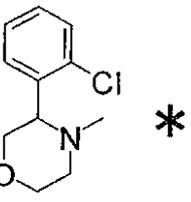
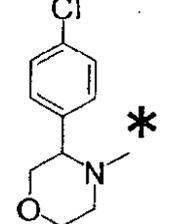
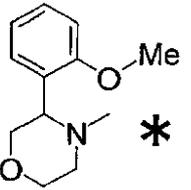
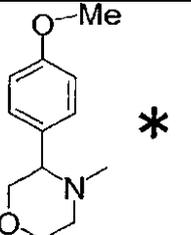
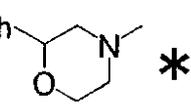
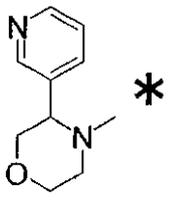
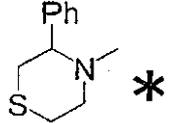
1702		E1193 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
1703		E1193 MS(ESI) m/z: 614([M+H] <sup>+</sup> )
1704		E1193 MS(ESI) m/z: 623([M+H] <sup>+</sup> )
1705		E1193 MS(ESI) m/z: 603([M+H] <sup>+</sup> )
1706		E1193 MS(ESI) m/z: 603([M+H] <sup>+</sup> )
1707		E1193 MS(ESI) m/z: 604([M+H] <sup>+</sup> )

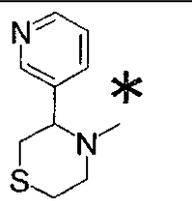
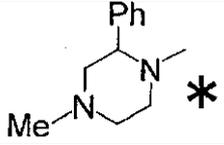
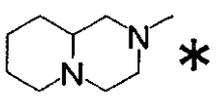
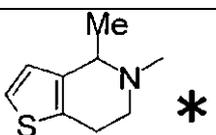
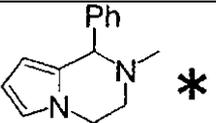
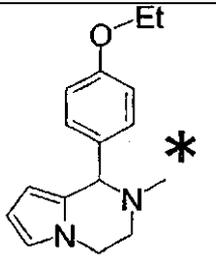
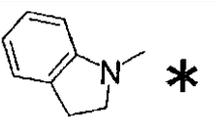
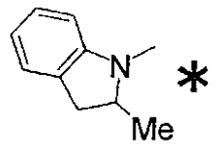
[Tabla 208]

1708		E1193 MS(ESI) m/z: 615([M+H] <sup>+</sup> )
1709		E1193 MS(ESI) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
1710		E1193 MS(ESI) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
1711		E1193 MS(ESI) m/z: 592([M+H] <sup>+</sup> )
1712		E1193 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )
1713		E1193 MS(ESI) m/z: 612([M+H] <sup>+</sup> )
1714		E1193 MS(ESI) m/z: 608([M+H] <sup>+</sup> )
1715		E1193 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )

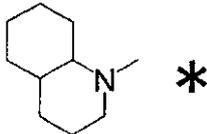
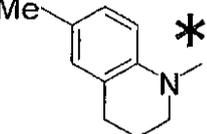
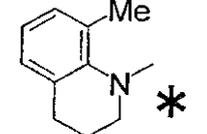
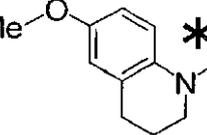
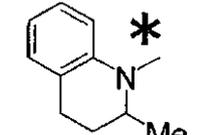
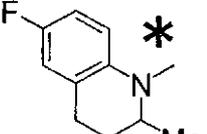
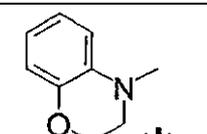
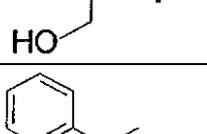
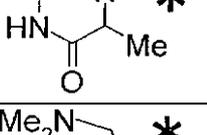
1716		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1717		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1718		E1193 MS(ESI) m/z: 578([M+H] <sup>+</sup> )
1719		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1720		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1721		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1722		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1723		E1193 MS(ESI) m/z: 585([M+H] <sup>+</sup> )

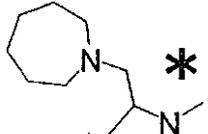
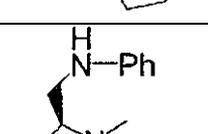
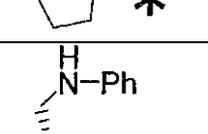
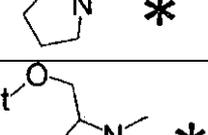
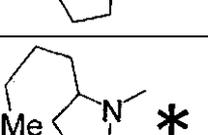
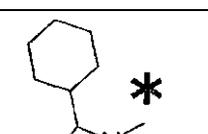
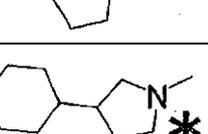
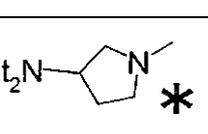
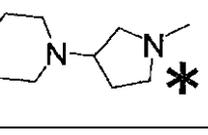
[Tabla 209]

1724		E1193 MS(ESI) m/z: 598([M+H] <sup>+</sup> )
1725		E1193 MS(ESI) m/z: 614([M+H] <sup>+</sup> )
1726		E1193 MS(ESI) m/z: 614([M+H] <sup>+</sup> )
1727		E1193 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
1728		E1193 MS(ESI) m/z: 610([M+H] <sup>+</sup> )
1729		E1193 MS(ESI) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
1730		E1193 MS(ESI) m/z: 581 ([M+H] <sup>+</sup> )
1731		E1193 MS(ESI) m/z: 596([M+H] <sup>+</sup> )

1732		E1193 MS(ESI) m/z: 597([M+H] <sup>+</sup> )
1733		E1193 MS(ESI) m/z: 593([M+H] <sup>+</sup> )
1734		E1193 MS(ESI) m/z: 557([M+H] <sup>+</sup> )
1735		E1193 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
1736		E1193 MS(ESI) m/z: 615([M+H] <sup>+</sup> )
1737		E1193 MS(ESI) m/z: 659([M+H] <sup>+</sup> )
1738		E1193 MS(ESI) m/z: 536([M+H] <sup>+</sup> )
1739		E1193 MS(ESI) m/z: 550([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 210]

1740		E1193 MS(ESI) m/z: 556([M+H] <sup>+</sup> )
1741		E1193 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
1742		E1193 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
1743		E1193 MS(ESI) m/z: 580([M+H] <sup>+</sup> )
1744		E1193 MS(ESI) m/z: 564([M+H] <sup>+</sup> )
1745		E1193 MS(ESI) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
1746		E1193 MS(ESI) m/z: 582([M+H] <sup>+</sup> )
1747		E1193 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1748		E1193 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )

1749		E1193 MS(ESI) m/z: 599([M+H] <sup>+</sup> )
1750		E1193 MS(ESI) m/z: 593([M+H] <sup>+</sup> )
1751		E1193 MS(ESI) m/z: 593([M+H] <sup>+</sup> )
1752		E1193 MS(ESI) m/z: 546([M+H] <sup>+</sup> )
1753		E1193 MS(ESI) m/z: 544([M+H] <sup>+</sup> )
1754		E1193 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
1755		E1193 MS(ESI) m/z: 570([M+H] <sup>+</sup> )
1756		E1193 MS(ESI) m/z: 559([M+H] <sup>+</sup> )
1757		E1193 MS(ESI) m/z: 573([M+H] <sup>+</sup> )

[Tabla 211]

1758		E1193 MS(ESI) m/z: 585([M+H] <sup>+</sup> )
1759		E1193 MS(ESI) m/z: 601 ([M+H] <sup>+</sup> )
1760		E1193 MS(ESI) m/z: 613([M+H] <sup>+</sup> )
1761		E1193 MS(ESI) m/z: 615([M+H] <sup>+</sup> )
1762		E1193 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )
1763		E1193 MS(ESI) m/z: 545([M+H] <sup>+</sup> )

1764		E1193 MS(ESI) m/z: 593([M+H] <sup>+</sup> )
1765		E1193 MS(ESI) m/z: 593([M+H] <sup>+</sup> )
1194		E1194 MS(ESI) m/z: 499([M+H] <sup>+</sup> )
1766		E1194 MS(ESI) m/z: 561 ([M+H] <sup>+</sup> )
1195		E1195 MS(ESI) m/z: 579([M+H] <sup>+</sup> )
1767		E1195 MS(ESI) m/z: 565([M+H] <sup>+</sup> )

En lo sucesivo en este documento, se muestran los datos RMN de varios compuestos de Ejemplo en las Tablas 212 a 215. Los datos representan  $\delta$  (ppm) de los picos en <sup>1</sup>H RMN donde se usa tetrametilsilano como patrón interno, a no ser que se describa particularmente, se usa DMSO-d<sub>6</sub> como disolvente para la medición.

5

Adicionalmente, (CDCl<sub>3</sub>) representa  $\delta$  (ppm) de los picos en <sup>1</sup>H RMN en CDCl<sub>3</sub>.

[Tabla 212]

Ej.	Datos (RMN)
2	1,75-2,25 (4H, m), 2,73-2,87 (3H, m), 2,98-4,17 (12H, m), 4,31 (2H, s), 5,17-5,32 (1H, m), 7,10-7,23 (1H, m), 7,53-7,78 (2H, m), 7,90-8,06 (1H, m), 8,54-8,83 (3H, m), 10,61-10,97 (1H, m), 12,10-12,35 (1H, m)
8	3,18 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,20-3,56 (4H, m), 3,68 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,80 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,76-4,12 (4H, m), 5,18 (2H, s a), 7,32 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, s), 7,77 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,67 (1H, s a), 12,49 (1H, s a)
9	1,57-1,67 (1H, m), 1,76-1,98 (3H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,61-3,79 (2H, m), 3,83-3,95 (1H, m), 4,79-4,96 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,0, 4,6 Hz), 7,56-7,65 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,97 (1H, s), 10,74 (1H, s), 11,99 (1H, s)

ES 2 498 065 T3

Ej.	Datos (RMN)
10	(CDCl <sub>3</sub> ) 3,15 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,57 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,73 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,37 (2H, s), 7,12-7,20 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,56-7,64 (2H, m), 8,02 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 8,54 (2H, s a), 8,96 (1H, dd, J = 8,6, 1,0 Hz), 12,90 (1H, s a)
11	3,44-3,47 (4H, m), 3,71-3,74 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 7,9, 7,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 7,9 Hz), 7,95-8,02 (2H, m), 8,3 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,64-8,68 (2H, m), 9,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,39 (1H, s a), 11,40 (1H, s a)
24	2,05-2,61 (2H, m), 2,71-3,19 (6H, m), 3,19-4,00 (4H, m), 4,18-5,34 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,56-8,09 (4H, m), 8,30-8,73 (3H, m), 9,08-9,43 (1H, m), 10,67-12,14 (2H, m)
26	1,13 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,77-1,91 (2H, m), 2,09-2,20 (2H, m), 2,29-2,41 (4H, m), 3,22-3,62 (10H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 5,21-5,30 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,63 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,67 (1H, t, J = 5,4 Hz), 12,25 (1H, s)
28	1,17 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,49-1,64 (4H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 3,28-3,60 (7H, m), 3,76-3,83 (2H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,48-7,54 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,56-8,63 (2H, m), 12,09 (1H, s)
30	1,18-1,34 (2H, m), 1,45-1,58 (2H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 3,06 (3H, s), 3,15-3,24 (2H, m), 3,48 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,74-3,82 (2H, m), 7,23-7,32 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,3, 4,6 Hz), 7,50 (1H, s), 7,58-7,65 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15-8,22 (1H, m), 8,33-8,37 (1H, m), 8,68

[Tabla 213]

44	1,43-1,55 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,73-3,87 (3H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,62-7,68 (1H, m), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 7,8, 5,4 Hz), 8,62-8,69 (2H, m), 8,80 (1H, d, J = 9 Hz), 9,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,58 (1H, s), 11,99 (1H, s)
103	3,12 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,72 (2H, t, J = 5,2 Hz), 7,26-7,33 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,62-7,69 (1H, m), 7,93-8,01 (2H, m), 8,62-8,69 (3H, m), 9,30 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,34 (1H, s), 11,90 (1H, s)
112	2,75 (3H, s), 2,92 (3H, s), 3,05 (3H, s), 4,51 (2H, s), 7,22-7,31 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 11,0, 6,3 Hz), 7,54 (1H, s), 7,57-7,66 (1H, m), 7,87-7,93 (1H, m), 8,03-8,10 (1H, m), 8,36 (1H, dd, J = 6,3, 1,9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 11,0 Hz), 8,95 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,71 (1H, s), 11,82 (1H, s)
206	1,96-2,13 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,32-3,59 (4H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,3, 4,7 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,12-8,20 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,34 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,72 (1H, s), 11,26 (1H, s)
210	2,07-2,35 (2H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 3,58-3,77 (3H, m), 5,34-5,53 (1H, m), 7,26-7,03 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 7,58-7,63 (1H, m), 7,88 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,56 (1H, ddd, J = 8,3, 2,4, 1,5 Hz), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 8,50-8,54 (1H, m), 8,64 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,71 (1H, s), 11,27 (1H, s a)
343	1,50-1,64 (2H, m), 1,73-1,85 (4H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 3,28-3,49 (4H, m), 3,78-3,83 (4H, m), 3,95-4,07 (1H, m), 5,17-5,29 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,18 (1H, td, J = 7,7, 1,0 Hz), 7,48-7,54 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,23 (1H, s), 8,51 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,62 (2H, d, J = 4,7 Hz), 11,62 (1H, s a)
361	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,46-1,67 (2H, m), 1,86-2,11 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,45-3,59 (2H, m), 3,66 (4H, s), 3,94-4,05 (2H, m), 4,12-4,30 (1H, m), 5,99-6,09 (1H, m), 7,06-7,16 (1H, m), 7,42-7,53 (2H, m), 7,79 (1H, s), 8,54-8,63 (1H, m), 11,59 (1H, s)
387	0,84 (6H, s), 3,13-3,20 (4H, m), 3,48-3,54 (4H, m), 3,71-3,78 (4H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,18 (1H, ddd, J = 7,8, 7,4, 1,2 Hz), 7,52 (1H, ddd, J = 8,3, 7,4, 1,4 Hz), 7,62 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 7,8, 1,4 Hz), 8,47-8,63 (2H, m), 12,16 (1H, s)
512	1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,70 (4H, m), 1,76-2,00 (4H, m), 3,10-4,11 (12H, m), 7,78 (1H, s), 8,70-8,78 (1H, m), 8,79-8,85 (1H, m), 9,00-9,10 (2H, m), 12,85 (1H, s a)

5

[Tabla 214]

564	1,78-1,91 (2H, m), 1,78-1,91 (2H, m), 2,09-2,22 (2H, m), 2,30-2,42 (4H, m), 3,24 (3H, s), 3,38-3,63 (10H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 5,21-5,30 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,58 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,74 (1H, t, J = 5,4 Hz), 12,28 (1H, s)
573	1,79-1,88 (2H, m), 2,11-2,19 (2H, m), 2,33-2,40 (4H, m), 3,43-3,62 (10H, m), 3,84-3,92 (2H, m), 4,56 (2H, dt, J = 47,4, 5,0 Hz), 5,21-5,29 (1H, m), 7,15 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,63 (2H, d, J = 4,8 Hz), 8,90 (1H, t, J = 5,5 Hz), 12,23 (1H, s)
602	1,52-1,64 (2H, m), 1,78-1,88 (4H, m), 2,12-2,18 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,82-4,04 (5H, m), 5,22-5,30 (1H, m), 7,14-7,17 (1H, m), 7,05 (1H, s), 8,51-8,52 (1H, m), 8,58-8,59 (1H, m), 8,62-8,64 (2H, m), 8,78-8,83 (2H, m), 12,43 (1H, s a)
603	1,50-1,64 (2H, m), 1,77-1,88 (4H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,48-3,54 (2H, m), 3,81-4,00 (5H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,14-7,17 (1H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 8,43-8,44 (1H, m), 8,62-8,63 (2H, m), 8,85-8,88 (1H, m), 9,74 (1H, s), 11,80 (1H, s a)
819	1,58-1,70 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 3,11-4,01 (21H, m), 4,35-4,36 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,63-7,66 (1H, m), 8,08 (1H, s a), 8,62-8,65 (1H, m), 8,68-8,71 (1H, m), 10,97 (1H, s a), 12,16 (1H, s a)

821	1,51-1,66 (4H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 3,11 (3H, m), 3,29 (3H, m), 3,34-3,43 (2H, m), 3,65 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,73 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,85-3,94 (2H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,51-7,55 (2H, m), 8,59 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 12,1 (1H, s)
842	3,12 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,62-3,65 (2H, m), 3,71-3,74 (2H, m), 3,89 (3H, s), 7,26 (1H, dd, J = 9,2, 3,0 Hz), 7,48 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,42 (1H, d, J = 2 Hz), 11,65 (1H, s), 11,71 (1H, s)
930	1,29-1,45 (2H, m), 1,50-1,68 (4H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 2,03-2,18 (1H, m), 2,28-2,42 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,25-3,41 (4H, m), 3,46 (2H, s), 3,51-3,64 (6H, m), 3,81-3,94 (4H, m), 3,99-4,11 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,3 (1H, s)
1114	1,57-1,64 (2H, m), 1,78-1,83 (4H, m), 2,10-2,16 (2H, m), 3,33-3,48 (4H, m), 3,81-3,87 (4H, m), 4,00-4,06 (1H, m), 5,18-5,24 (1H, m), 7,13-7,16 (1H, m), 8,33 (1H, s), 8,49-8,51 (1H, m), 8,58-8,63 (3H, m), 8,76-8,79 (1H, m), 8,86 (1H, s a), 11,97 (1H, s a)

[Tabla 215]

1169	1,53-1,65(2H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,06 (2H, s), 3,24-3,65 (17H, m), 3,85-3,92 (2H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,44-8,49 (1H, m), 8,53-8,58 (1H, m), 11,58(1H, s)
1170	2,39 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,55-3,59 (4H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,40-7,44 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 8,15-8,20 (2H, m), 8,33-8,35 (1H, m), 8,43 (1H, s a), 8,93-8,94 (1H, m), 10,62 (1H, s a), 11,56 (1H, s a)
1181	1,03 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,70-1,78 (1H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 2,11-2,17 (2H, m), 2,66 (2H, dd, J = 11,0, 25,2 Hz), 3,27 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,40-3,55 (10H, m), 3,57-3,60 (2H, m), 3,73 (1H, d, J = 9,7 Hz), 4,11-4,15 (1H, m), 6,62 (2H, s), 7,44 (1H, dd, J = 1,9, 8,4 Hz), 7,47 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,68-8,74 (1H, m), 12,10 (1H, s)
1343	1,08 (6H, s), 2,08-2,22 (2H, m), 2,26-2,38 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,28-3,30 (5H, m), 3,38-3,63 (12H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,47 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,70 (1H, m), 12,06 (1H, s)
1435	2,34-2,40 (4H, m), 3,26 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,42-3,47 (4H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,56-3,61 (4H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 4,29 (2H, dd, J = 6,4, 9,0 Hz), 4,38-4,55 (1H, m), 6,62 (2H, s), 7,45 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,59-7,61 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,70-8,75 (1H, m), 12,01 (1H, s)
1439	1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,33-2,40 (4H, m), 3,26 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,29-3,34 (1H, m), 3,43-3,46 (3H, m), 3,56-3,60 (4H, m), 3,92 (2H, dd, J = 3,9, 9,7 Hz), 4,20-4,31 (3H, m), 4,39-4,44 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,60 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 11,90 (1H, s)
1449	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,11-2,25 (2H, m), 3,385 (3H, s), 3,390 (3H, s), 3,53-3,59 (4H, m), 3,61-3,70 (6H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,48 (2H, s), 6,52-6,60 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 12,10 (1H, s)
1469	2,35-2,39 (4H, m), 3,12 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,40-3,54 (6H, m), 3,56-3,61 (4H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 7,43-7,46 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,71-8,75 (1H, m), 12,28 (1H, s)
1470	2,33-2,40 (4H, m), 3,27 (3H, s), 3,40-3,85 (16H, m), 5,50 (1H, d, J = 53 Hz), 7,42-7,48 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,69-8,76 (1H, m), 12,12 (1H, s)

Disponibilidad industrial

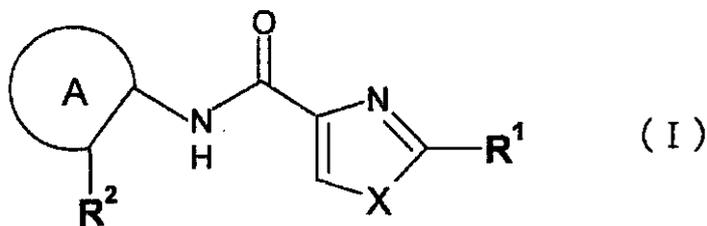
5

El compuesto de la presente invención tiene una potente acción inhibitoria del receptor de trkA y, por lo tanto, es útil como un producto farmacéutico, en concreto como un agente terapéutico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior que incluyen vejiga hiperactiva, y varias enfermedades acompañadas de dolor.

10

REIVINDICACIONES

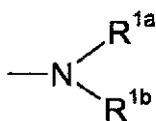
1. Un compuesto de azolcarboxamida representado por la siguiente fórmula (I), o una sal del mismo:



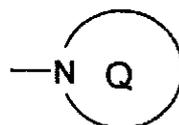
5 los símbolos de la fórmula tienen los siguientes significados:

X: S u O,

R<sup>1</sup>: un grupo representado por la fórmula (II), o un grupo representado por la fórmula (III):



( I I )



( I I I )

10 R<sup>1a</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o dos -OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-arilo, -Alk-O-arilo, -Alk-heteroarilo, -Alk-O-heteroarilo, -Alk-CO-grupo de un anillo hetero saturado, -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -Alk-CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, un grupo del anillo hetero saturado, donde el grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-arilo, o -Alk-grupo del anillo hetero saturado, donde el grupo del anillo hetero saturado en el -Alk-grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o -OH,

15 Alk: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno alquilenos C<sub>1-6</sub>,

R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup>: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>1b</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-arilo,

20 Q: amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1</sub> que se indica a continuación:

25 Grupo G<sub>1</sub>: halógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo, -O-Alk-cicloalquilo, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -CO-NH-Alk-OH, -Alk-CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, arilo, -O-arilo, heteroarilo que puede estar sustituido con (-O-C<sub>1-6</sub> alquilo), -Alk-heteroarilo, -O-(heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN y -OH), -Alk-O-heteroarilo, -SO<sub>2</sub>-heteroarilo, -S-(heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>), oxo, -NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup> y -Alk-arilo,

30 donde, en -Alk-arilo del Grupo G<sub>1</sub>, el Alk puede estar sustituido con -OH, y el arilo puede estar sustituido con -CO<sub>2</sub>H o -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

y dos sustituyentes en el grupo anular Q pueden combinarse para formar -Alk-,

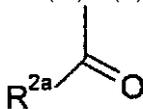
un anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, o cicloalcano, puede ser espiri unido en el grupo anular Q,

35 el heteroarilo que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, areno o cicloalcano, puede condensarse con el grupo anular Q,

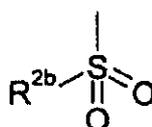
R<sup>C</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>D</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, o heteroarilo,

R<sup>2</sup>: un grupo representado por la fórmula (IV) o (V),



( I V )



( V )

40 R<sup>2a</sup>: -O-R<sup>e</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>f</sup>, -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> o heteroarilo,

R<sup>e</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>f</sup>: -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>G</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>H</sup>: (1) -H, (2) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (3) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NH-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -CONH<sub>2</sub>, (4) cicloalqueno que puede estar sustituido con -Alk-OH o -CONH<sub>2</sub>, (5) el grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-cicloalquilo, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, (6) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -CN y halógeno, (7) heteroarilo, o (8) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>2</sub> que se indica a continuación:

Grupo G<sub>2</sub>: halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, cicloalquilo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-cicloalquilo, -O-Alk-OH, -CN, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NHCO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, un grupo del anillo hetero saturado, -CO-grupo del anillo hetero saturado, arilo y heteroarilo,

donde, en el Grupo G<sub>2</sub>, el cicloalquilo puede estar sustituido con -OH, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH o -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, el grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-arilo, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub> u oxo, y el heteroarilo puede estar sustituido con -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>H o -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

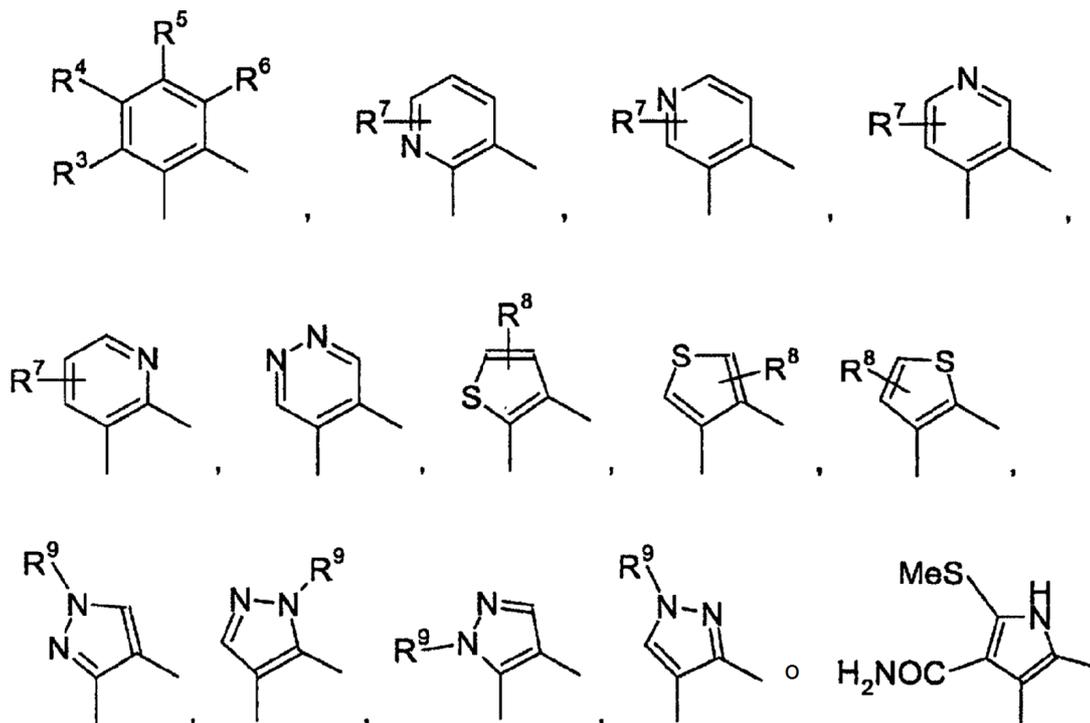
y R<sup>g</sup> y R<sup>h</sup> pueden combinarse con el átomo N al que están unidos para formar un anillo saturado que contiene nitrógeno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-arilo y -CO-grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>2b</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-R<sup>K</sup>, -NR<sup>L</sup>R<sup>M</sup>, arilo o un grupo del anillo hetero saturado, donde el grupo del anillo hetero saturado puede estar sustituido con -CO-O-Alk-arilo,

R<sup>K</sup>: -CN, -OH, -N<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>L</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>M</sup>: heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado, A:



R<sup>3</sup>: -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> o -CN,

R<sup>4</sup>: -H, halógeno, -OH, -O-Alk-R<sup>4a</sup>, cicloalquilo que puede estar sustituido con -CN, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NH-heteroarilo, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NH-SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, un grupo del anillo hetero saturado, -O-grupo del anillo hetero saturado, -CO-grupo del anillo hetero saturado, -SO<sub>2</sub>-grupo del anillo hetero saturado, -CO-NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, o alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>3</sub> que se indica a continuación,

R<sup>4a</sup>: -H, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-arilo, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> o -NH-R<sup>o</sup>,

R<sup>o</sup>: -H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub> o -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4b</sup>: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno -H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4c</sup>: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -Alk-arilo, -Alk-grupo del anillo hetero saturado, cicloalquilo, arilo o un grupo del anillo hetero saturado,

Grupo G<sub>3</sub>: halógeno, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>, amino cíclico y -CO-grupo del anillo hetero saturado,

donde cada grupo del anillo hetero saturado en R<sup>4</sup>, el grupo del anillo hetero saturado en el -CO-grupo del anillo hetero saturado del Grupo G<sub>3</sub>, y el amino cíclico en el Grupo G<sub>3</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>4</sub> que se indica a continuación,

y dos sustituyentes en el amino cíclico en el Grupo G<sub>3</sub> pueden combinarse para formar -Alk-,

un anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, o cicloalcano, puede ser espiro unido en el amino cíclico,

y areno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, y -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroareno, cicloalcano o un anillo hetero saturado, puede condensarse con el amino cíclico,

Grupo G<sub>4</sub>: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-arilo, -O-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NH-CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -Alk-arilo, -Alk-heteroarilo, -Alk-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -Alk-CO-NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, -Alk-amino cíclico, -Alk-NH-arilo, -Alk-S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, amino cíclico, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, oxo y -CN, donde cada arilo y cada heteroarilo en el Grupo G<sub>4</sub> pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>5</sub> que se indica a continuación,

Grupo G<sub>5</sub>: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>5</sup>: -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-OH, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-CN, -O-Alk-NH<sub>2</sub>, -O-Alk-NH-CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-arilo o -CONH<sub>2</sub>,

donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono en el anillo de benceno al que están unidos para formar (1) un anillo pirazol, (2) un anillo 2,3-dihidro-1,4-dioxina, o (3) un anillo ciclopenteno que puede estar sustituido con -OH u oxo,

R<sup>6</sup>: -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>7</sup>: -H, alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CO-grupo del anillo hetero saturado o -Alk-grupo del anillo hetero saturado,

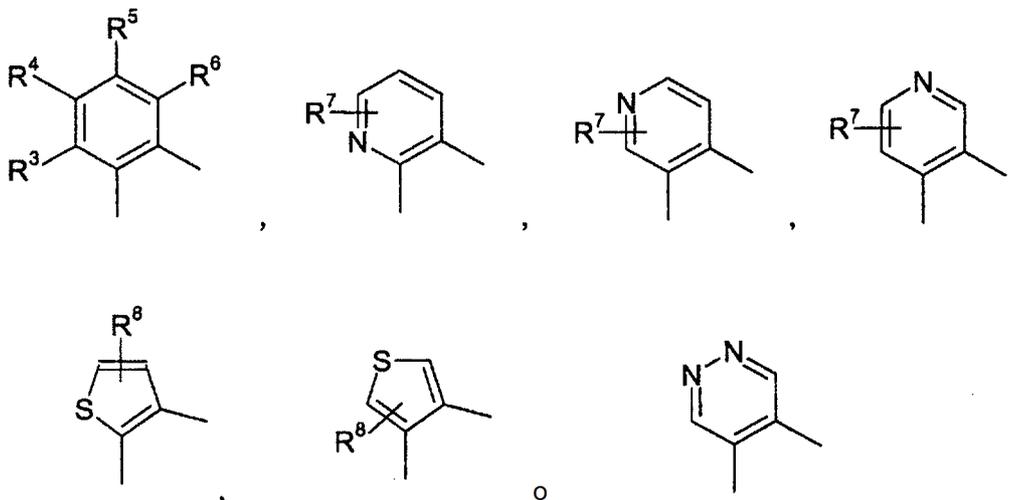
R<sup>8</sup>: -H o alquilo C<sub>1-6</sub>, y

R<sup>9</sup>: -H, alquilo C<sub>1-6</sub> o -Alk-grupo del anillo hetero saturado.

2. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, donde R<sup>2</sup> es un grupo representado por la fórmula (IV).

3. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 2, donde A es un grupo anular representado por la siguiente fórmula:

A:



4. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 3, donde R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> son iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>4</sup> es (1) -H, (2) halógeno, (3) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) cicloalquilo que puede estar sustituido con -CN, (5) el grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (6) -O-grupo del anillo hetero saturado, o (7) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>3A</sub>, R<sup>6</sup> es -H o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa -H o -alquilo C<sub>1-6</sub>; donde

Grupo G<sub>3A</sub>: -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4d</sup>R<sup>4e</sup> y amino cíclico,  
R<sup>4d</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>,

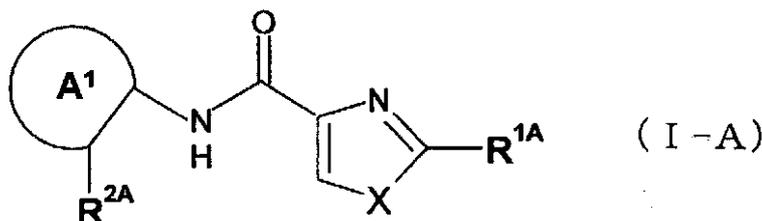
R<sup>4e</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o -Alk-grupo del anillo hetero saturado, y el amino cíclico en el Grupo G<sub>3A</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, dos sustituyentes en el amino cíclico en el Grupo G<sub>3a</sub> pueden combinarse para formar -Alk-, un anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y oxo, o cicloalcano, puede ser espiro unido en el amino cíclico, y areno que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> y -(O-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroareno, cicloalcano o el anillo hetero saturado, puede condensarse con el amino cíclico.

5. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 4, donde en R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup> del grupo representado por la fórmula (II) es (1) -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (2) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-arilo, o (3) -Alk-(grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub> o -OH), R<sup>1b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, y el amino cíclico representado por la fórmula (III) es amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1a</sub> que se indica a continuación; Grupo G<sub>1A</sub>: F, -OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -O-(heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN y -OH).

6. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 5, donde en R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup> del grupo representado por la fórmula (IV) es -O-R<sup>e</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>f</sup> o -NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, donde R<sup>e</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>f</sup> es -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado, R<sup>g</sup> es -H, y R<sup>h</sup> es (1) -H, (2) cicloalquilo, (3) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) heteroarilo, o (5) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, -OH, cicloalquilo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo del anillo hetero saturado y heteroarilo.

7. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 6, donde R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son -H.

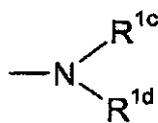
8. Un compuesto de azolcarboxamida representado por la siguiente fórmula (I-A), o una sal del mismo:



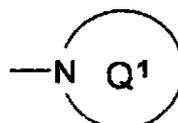
los símbolos de la fórmula tienen los siguientes significados:

X: S u O,

R<sup>1A</sup>: un grupo representado por la fórmula (II-A) o un grupo representado por la fórmula (III-A),



( I I - A )



( I I I - A )

Alk: iguales o diferentes entre sí, representando cada uno alqueno C<sub>1-6</sub>,

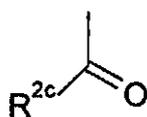
R<sup>1c</sup>: -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, o -Alk-grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>1d</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>,

Q<sup>1</sup>: amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el Grupo G<sub>1B</sub> que se indica a continuación,

Grupo G<sub>1B</sub>: F, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o -O-(heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C<sub>1-6</sub> alquilo, -O-C<sub>1-6</sub> alquilo, -CN y -OH),

R<sup>2A</sup>:



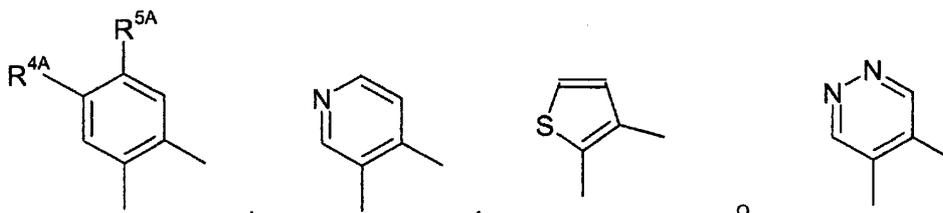
(IV-A)

R<sup>2c</sup>: -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>w</sup> o -NH-R<sup>x</sup>,

R<sup>w</sup>: -H, heteroarilo o un grupo del anillo hetero saturado,

R<sup>x</sup>: (1) -H, (2) cicloalquilo, (3) grupo del anillo hetero saturado, (4) heteroarilo, o (5) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, cicloalquilo, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo del anillo hetero saturado,

A<sup>1</sup>:



R<sup>4A</sup>: (1) -H, (2) cicloalquilo sustituido con un -CN, (3) un grupo del anillo hetero saturado que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5) -O-grupo del anillo hetero saturado, o (6) alquilo C<sub>1-6</sub> que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre Grupo G<sub>3B</sub> que se indica a continuación,

Grupo G<sub>3B</sub>: -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4f</sup>R<sup>4g</sup> y amino cíclico,

R<sup>4f</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>4g</sup>: alquilo C<sub>1-6</sub> que es igual que o diferente de R<sup>4f</sup>, que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo del anillo hetero saturado,

donde el amino cíclico en el Grupo G<sub>3B</sub> puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en F, alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -Alk-O-alquilo C<sub>1-6</sub>,

y cicloalcano puede ser espiri unido en el amino cíclico en el Grupo G<sub>3B</sub>, y el areno o el cicloalcano pueden condensarse con el amino cíclico en el Grupo G<sub>3B</sub>, y

R<sup>5A</sup>: -H, alquilo C<sub>1-6</sub> o -O-alquilo C<sub>1-6</sub>.

9. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 8, donde R<sup>2c</sup> es -NH-R<sup>x</sup>.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

2-morfolin-4-il-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 2-((4-etoxipiperidin-1-il)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-(((2-metoxietil)(metil)amino)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-(((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 2-(((2-metoxietil)(metil)amino)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida,  
 N-[2-((2-metoxietil)carbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-  
 -tiazol-4-carboxamida,  
 4-(((2-[4-(pirimidin-2-iloxi)piperidin-1-il]-1,3-tiazol-4-il)carbonil)amino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il) nicotinamida,  
 2-(((2-metoxietil)(metil)amino)-N-[4-metoxi-2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-[metil(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-N-[4-(morfolin-4-ilmetil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il-  
 carbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 N-(2-((2-metoxietil)carbamoil)-4-(((2S)-2-metilmorfolin-4-il)metil)fenil)-2-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-car-  
 boxamida,  
 N-(4-((3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil)-2-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-2-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carb-  
 oxamida,  
 2-((3-metoxiazetidín-1-il)-N-[2-((2-metoxietil)carbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 2-((3-metoxiazetidín-1-il)-N-[2-(((1R)-2-metoxi-1-metiletíl)carbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,  
 3-tiazol-4-carboxamida,  
 N-(4-(etoximetil)-2-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-2-((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 N-[2-((2-metoxietil)carbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-2-((2-metoxietil)(metil)amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida, y  
 2-(((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-N-[2-((2-metoxietil)carbamoil)-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida,  
 o una sal de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que es un agente profiláctico y/o terapéutico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior, y dolor.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, cistitis intersticial o prostatitis crónica.
- 10 14. Uso del compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un agente profiláctico y/o terapéutico para la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior, y dolor.
- 15 15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, cistitis intersticial o prostatitis crónica.
- 20 16. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para la prevención y/o tratamiento de la frecuencia urinaria, urgencia urinaria, incontinencia urinaria y dolor del tracto urinario inferior asociado con varias enfermedades del tracto urinario inferior, y dolor.
- 25 17. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad del tracto urinario inferior es vejiga hiperactiva, cistitis intersticial o prostatitis crónica.
18. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-morfolin-4-il-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-oxazol-4-carboxamida o una sal del mismo.
- 30 19. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-etoxipiperidin-1-il)-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.
20. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[(2-metoxietil)(metil)amino]-N-[2-(piridin-3-ilcarbamoil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.
- 35 21. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-{4-[(3,3-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.
- 40 22. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-{2-[(2-metoxietil)carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil}-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.
23. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(3-metoxiazetidín-1-il)-N-[2-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]carbamoil]-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.
- 45 24. El compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-{4-(etoximetil)-2-[(2-metoxietil)carbamoil]fenil}-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida, o una sal del mismo.