

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 588**

51 Int. Cl.:

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 27/14 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2008 E 08871767 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2243778**

54 Título: **Derivado de piperidina**

30 Prioridad:

30.01.2008 JP 2008019121

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

27.01.2015

73 Titular/es:

NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)

1-2 Hiranomachi 2-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-0046, JP

72 Inventor/es:

HIGASHIURA, KUNIIHIKO;
OGINO, TAKASHI;
ITO, TAIZO y
IWATSUKI, HIROYUKI

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 527 588 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de piperidina

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un derivado de piperidina y a una sal e hidrato del mismo que son farmacéuticamente aceptables, que son útiles como composiciones farmacéuticas, en particular, como ingredientes activos tales como antihistamínicos.

10

TÉCNICA ANTERIOR

Las histaminas son mediadores químicos representativos que inducen reacciones alérgicas, y las histaminas son liberadas de células tales como mastocitos y basófilos cuando entran en el cuerpo sustancias que son causantes de alergia. Las histaminas liberadas se unen a una proteína de receptor de la histamina tipo 1 (receptor H1) mostrando acciones farmacológicas tales como hipotensión, hiperpermeabilidad vascular, constricción de los músculos lisos, vasodilatación o hipersecreción glandular, y están implicadas en la manifestación de reacciones alérgicas e inflamatorias. Como se ha descrito antes, las histaminas están relacionadas con diversas enfermedades de los seres humanos, y las enfermedades alérgicas e inflamatorias pueden prevenirse o curarse controlando estas acciones. Los agentes para controlar la liberación de histamina y los agentes para inhibir la unión de histaminas con receptores (antihistamínicos) están disponibles de forma comercial en gran número y los agentes se usan en enfermedades tales como asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, urticaria y dermatitis atópica.

15

20

25

30

Sin embargo, los antihistamínicos conocidos convencionalmente presentan algunos efectos secundarios no deseados tales como acción sedante, somnolencia, mareo y malestar, basados en las acciones sobre el sistema nervioso central; y sequedad en la boca, sequedad en las mucosas y deficiencia visual, basados en las acciones anticolinérgicas; por tanto, existen algunas limitaciones de uso tales como prohibición de la toma de antihistamínicos antes de conducir automóviles, lo cual causa a su vez una inconveniencia de uso. Por estas razones, se demandan por los pacientes y centros médicos antihistamínicos que estén exentos de tales problemas y tengan excelentes efectos. Los autores de la presente invención han encontrado un derivado de piperidina de la presente invención que tiene menores efectos secundarios del sistema nervioso central y una potente acción antihistamínica.

35

40

45

50

Los derivados de piperidina que tienen una estructura de tiabenzoazuleno se divulgan en las Publicaciones de patente 1 a 13, entre los cuales, los que se divulgan en las publicaciones de patente 1 a 7 son compuestos que son diferentes del compuesto de la presente invención, porque ambos R_1 y R_2 en la fórmula general (I) siguiente son un hidrógeno. Además, la publicación de patente 8 divulga un compuesto en el que R_1 en la fórmula general (I) siguiente es un alquilo que puede estar sustituido con un acilo o un hidroxilo, y R_2 es un hidrógeno o un cloro. Las publicaciones de patente 9 a 13 divulgan compuestos en los que R_1 es un hidrógeno, y R_2 es un halógeno, un alquilo, o un alcoxi en la fórmula general (I) siguiente. Sin embargo, la publicación de patente 8 divulga que el compuesto tiene acción sedante, y la publicación de patente 9 divulga que un compuesto tiene acciones antagonistas para ptosis y catalepsia, y acciones supresoras de la caída anómala en la temperatura corporal y temblores, respectivamente. Además, los compuestos divulgados en las publicaciones de patente 10 a 13 se describen por poseer acción antihistamínica, pero no divulgan un alivio de los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia, que es una reacción secundaria de los antihistamínicos convencionales, como en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, el fumarato de ketotifeno divulgado en la publicación de patente 10 se usa ampliamente como antihistamínico de segunda generación, cabe destacar que tras su uso las reacciones secundarias indujeron somnolencia. Como se ha descrito antes, hasta ahora no se han redactado informes sobre derivados de piperidina que tengan una estructura de tiabenzo azuleno que tengan menores efectos secundarios sobre el sistema nervioso central y potentes acciones antihistamínicas como en los compuestos de la presente invención.

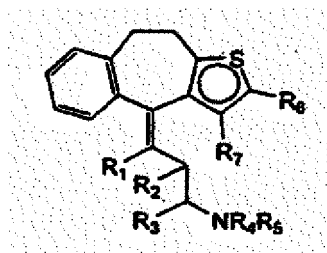
55

60

Publicación de patente 1: Patente japonesa abierta a consulta pública n.º Hei-3-294277
 Publicación de patente 2: Publicación de Patente japonesa no examinada n.º 2001-519789
 Publicación de patente 3: Publicación de Patente japonesa no examinada n.º Hei-6-504992
 Publicación de patente 4: Patente japonesa abierta a consulta pública n.º Hei-1-104069
 Publicación de patente 5: Patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-57-77673
 Publicación de patente 6: Publicación de Patente japonesa examinada n.º Sho-57-60351
 Publicación de patente 7: Publicación de Patente japonesa no examinada n.º Hei-3-504855
 Publicación de patente 8: Patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-49-69677
 Publicación de patente 9: Patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-51-110572
 Publicación de patente 10: Publicación de Patente japonesa examinada n.º Sho-52-17030
 Publicación de patente 11: Publicación de Patente japonesa examinada n.º Sho-55-8984
 Publicación de patente 12: Patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-48-81869
 Publicación de patente 13: Patente francesa n.º 1,437,412

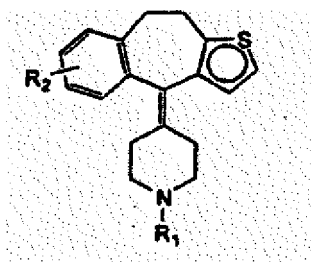
65

El documento FR 1.502.857 divulga derivados de 9,10-dihidro-4H-benzo[4,5]-ciclohepta-[1,2-b]-tiofeno de la fórmula



- 5 en la que R_1 y R_3 son H, R_2 es H o metilo, y R_4 y R_6 son cada uno un grupo alcoilo; o R_4 con R_1 o R_2 forma un grupo dimetileno, o con R_2 o R_3 forma un grupo trimetileno, o con R_3 forma un grupo tetrametileno, y los demás grupos entre R_1 - R_3 son H; y R_6 es h y R_7 es Br, o R_6 es Cl, ciano, $-\text{SO}_2\text{-NR}_8\text{R}_9$ o $-\text{CO-R}_{10}$. Los compuestos se describen por ser sedantes y neurolépticos suaves, y por tener propiedades antidepresivas, adrenolíticas e hipotensoras.

El documento GB-A-1554427 se refiere a benzocicloheptatiófenos de la fórmula



- 10 en la que R_1 es H o alquilo C_{1-4} y R_2 es alquilo C_{1-4} . Estos compuestos se describen por ser analgésicos adecuados para tratar dolor agudo y crónico, y además por ser agentes antamínicos, posiblemente adecuados como antihistamínicos o para el tratamiento de migraña.

- 15 Polivka y col., Collect. Czech. Chem. Commun. 1989, 54, 2443-2469 describen las propiedades farmacéuticas de 4H-benzo(4,5)ciclohepta(1,2-b)tiófenos y derivados de 9,10-dihidro sulfonio análogos de pizotifeno y ketotifeno, y de isómeros de ketotifeno, y también describe la síntesis del derivado 2-bromo de ketotifeno.

20 DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

- 25 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que tenga menores efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como somnolencia, y excelente acción, en particular, un compuesto útil como ingrediente activo tal como un antihistamínico.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

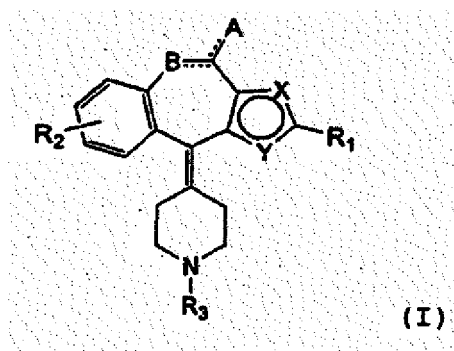
- 30 Como resultado de intensos estudios sobre compuestos antihistamínicos que tienen las características citadas antes, los autores de la presente invención han encontrado que un derivado de piperidina representado por la fórmula estructural (I) mostrada a continuación es un compuesto útil como medicamento que tiene una excelente acción antihistamínica y alivia los efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como somnolencia. De este modo, se ha perfeccionado la presente invención.

EFFECTOS DE LA INVENCION

- 40 El derivado de piperidina de la presente invención tiene una excelente acción antagonista por receptores de histamina y presenta baja transferencia en el cerebro, incluso en una prueba de unión a receptor cerebral en la que se administra a un ratón por vía oral el compuesto y, por consiguiente, muestra un efecto de alivio de los efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como somnolencia. Por tanto, el derivado de piperidina tiene propiedades deseadas para ingredientes activos de composiciones farmacéuticas, tales como antihistamínicos, y es muy útil.

MEJOR MODO DE LLEVA A CABO LA INVENCION

- 45 La presente invención se refiere a un compuesto, que es un derivado de piperidina de fórmula (I) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que

5

R₁ está seleccionado de H, ciano, ureido, alqueno; ácido acrílico o un éster de alquilo o hidroxialquilamida del mismo; aminoalquilo opcionalmente sustituido con un alquilcarbonilo o aminocarbonilo; carbonilalquilo sustituido con un hidroxilo, alcoxi o hidroxialquilamino; carbonilo sustituido con un hidroxilo, morfolino, alcoxi, hidroxialquilaminoalcoxi o ciclohexiloxycarboniloxialcoxi; carbonilamino sustituido con un alquilo o alcoxi; y aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi, alqueno y alquilo (opcionalmente sustituido con un halógeno, tiol, piperidino, amino, alcoxi, alcoxycarbonilo o aminocarbonilo, o con uno o dos grupos hidroxilo);

10

15

R₂ está seleccionado de H, ciano, alcoxi, halógeno; ácido acrílico o un éster de alquilo o hidroxialquilamida del mismo; alquilo sustituido con un hidroxilo o piperidino, carbonilalquilo sustituido con un hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido con un ciclohexiloxycarboniloxi), piperidino o hidroxialquilamino; carbonilo sustituido con un hidroxilo, alcoxi o hidroxialquilamino; carbonilalcoxi sustituido con un hidroxilo o alcoxi; y carbonilalquilsulfanilo sustituido con un hidroxilo o alcoxi;

20

25

R₃ es H o un sustituyente seleccionado de alquilo opcionalmente sustituido con un carboxilo, ciano, pirrolidilo, piperidino, alcoxi, alquilsulfanilo, o con uno o dos grupos hidroxilo; carbonilo sustituido con un alquilo o alcoxi; carbonilalcoxialquilo sustituido con un hidroxilo o alcoxi; carbonilalquilo sustituido con un alquilo, alcoxi o alquilfenilo; y aminoalquilo sustituido con un aminocarbonilo o alcanosulfonilo;

30

donde uno de R₁ y R₂ no es H;

35

la línea discontinua representa un enlace sencillo o un enlace doble,

A no está sustituido o es oxo,

B es C u O; y

40

uno de X e Y es C y el otro es S;

con la condición de que si R₂ es halógeno o alcoxi, entonces R₁ no es H, A no está sustituido y B es O.

45

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como el definido antes, y se refiere además al presente compuesto o a la composición farmacéutica que lo comprende para su uso en un procedimiento de tratamiento de al menos una enfermedad frente a la cual es eficaz un antihistamínico.

50

Realizaciones preferentes de la presente invención son las que se describen en la siguiente descripción y se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

En la fórmula general (I) antes citadas, el término "alquilo" (incluyendo el "alquilo" en un éster de alquilo, un alquilfenilo, una hidroxialquilamida, un hidroxialquilamino, un alquilcarbonilo, un aminoalquilo, un carbonilalquilo, un hidroxialquilaminoalcoxi, un hidroxialquilamino, un carbonilalcoxialquilo, un alquilsulfanilo y un carbonilalquilsulfanilo)

representa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y el grupo alquilo es preferentemente, por ejemplo, un metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, un butilo, un isobutilo, un *sec*-butilo, un *t*-butilo, un pentilo, un isopentilo, un neopentilo, un *t*-pentilo, un hexilo o un isohexilo. Además, el resto alcanosulfonilo es un grupo hidrocarbonado saturado que corresponde con el anterior alquilo.

5 El término “alcoxi” (incluyendo el “alcoxi” en un hidroxialquilaminoalcoxi, un alcoxicarbonilo, un carbonilalcoxi, un carbonilalcoxilquilo y un ciclohexiloxicarbonilalcoxi) representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono y el grupo alcoxi es, preferentemente, por ejemplo, un metoxi, un etoxi, un *n*-propoxi, un isopropoxi, un *n*-butoxi, un isobutoxi, un *sec*-butoxi, un *t*-butoxi, un *n*-pentiloxi o un *n*-hexiloxi.

10 El término “alquenilo” representa un grupo alquenilo lineal o ramificado que tiene 2 a 4 átomos de carbono, y el grupo alquenilo es, preferentemente, por ejemplo, un vinilo, un alilo, un propenilo, un isopropenilo, un 1-butenilo o un 2-butenilo. El término “halógeno” representa, por ejemplo, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.

15 El aminoalquilo (f) de R₁ puede estar sustituido con un alquilcarbonilo o un aminocarbonilo, o el aminoalquilo (x) de R₃ está sustituido con un aminocarbonilo o un alcanosulfonilo, y cada sustituyente del mismo está sustituido en un grupo amino del aminoalquilo.

Entre los compuestos de la presente invención, compuestos preferentes son los siguientes.

20 Clorhidrato de 2-ciano-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 1]
 Bromhidrato de 2-bromo-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 2]
 (Únicamente como referencia)
 [4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 3]
 25 Clorhidrato del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico [Compuesto 4]
 Clorhidrato del ácido [4-((1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico [Compuesto 5]
 Clorhidrato de 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 6]
 Clorhidrato del ácido 3-[4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 7]
 2-Bromo-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 8] (Únicamente como referencia)
 30 2-Ciano-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 9]
 2-*t*-Butoxicarbonilamino-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 10]
 2-Acetilamino-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 11]
 Diclorhidrato de 2-aminometil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 12]
 Clorhidrato de 2-Acetilaminometil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 13]
 35 2-Ureido-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 14]
 Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 15]
 2-*t*-Butoxicarbonilamino-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 16]
 2-Acetilamino-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 17]
 2-Ureido-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 18]
 40 Diclorhidrato de 2-aminometil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 19]
 Clorhidrato de 2-acetilaminometil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 20]
 [4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 21]
 3-[4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 22]
 Clorhidrato de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acetato de etilo [Compuesto 23]
 45 Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 24]
 6-Ciano-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 25]
 Ácido [4-((1-Metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]carboxílico [Compuesto 26]
 N-(2-Hidroxietyl)amida del ácido [4-((1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico
 (IUPAC: N-(2-Hidroxietyl) [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida)
 50 [Compuesto 27]
 Clorhidrato de N,N-bis(2-hidroxietyl)amida del ácido
 [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico (IUPAC: N,N-Bis(2-hidroxietyl)
 [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 28]
 Diclorhidrato de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de
 55 2-((2-hidroxietylamino)etilo) [Compuesto 29]
 N-(3-hidroxiopropil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico
 (IUPAC: N-(3-hidroxiopropil) [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida)
 [Compuesto 30]
 Amida del ácido [4-((1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico (IUPAC:
 60 [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 31]
 Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 32]
 Diclorhidrato de la N-[2-(piperidin-1-il)etil]amida del ácido
 ([4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico IUPAC: Diclorhidrato de
 N-(2-piperidin-1-iletíl) [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto
 65 33]
 Clorhidrato de 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acrilato de etilo [Compuesto

- 34] Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acrílico [Compuesto 35]
Clorhidrato de 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 36]
- 5 Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 37]
Clorhidrato de N-(2-metoxietil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: Clorhidrato de N-(2-metoxietil)-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 38]
Diclorhidrato de N-(2-aminoetil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: Diclorhidrato de N-(2-aminoetil) [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 39]
Clorhidrato de N-metoxiamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: Clorhidrato de N-metoxi [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 40]
- 15 N-(carbamoil)metilamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: N-{[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-,dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]}carbonil}aminoacetamida) [Compuesto 41]
Clorhidrato de amida del éster metílico del ácido N-acético del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: clorhidrato de N-{[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]}carbonil}aminoacetato de metilo) [Compuesto 42]
Clorhidrato de morfolinamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: clorhidrato de 1-{[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]}carbonilmorfolina) [Compuesto 43]
- 25 Clorhidrato de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 44]
Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico [Compuesto 45]
Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 46]
3-[4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 47]
- 30 Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 48]
2-Ureidometil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 49]
[4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 50]
Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico [Compuesto 51]
- 35 N-(2-Hidroxietil)amida del ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico (IUPAC: N-(2-hidroxietil)-3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilamida) [Compuesto 52]
N-(2-hidroxietil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: N-(2-hidroxietil)-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 53]
- 40 Clorhidrato del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)]acético [Compuesto 54]
N-(2-hidroxietil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: N-(2-hidroxietil)-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 55]
Clorhidrato del ácido 2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]propiónico [Compuesto 56]
- 45 Clorhidrato del ácido 2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 57]
Clorhidrato del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)]acético [Compuesto 58]
Clorhidrato del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]acético [Compuesto 59]
- 50 Clorhidrato del ácido 2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]propiónico [Compuesto 60]
[4-(1-Etoxicarbonilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 61]
[4-(Piperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 62]
N-(2-Hidroxietil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]acético (IUPAC: N-(2-Hidroxietil)-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acetamida) [Compuesto 63]
N-(2-Hidroxietil)amida del ácido 2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico (IUPAC: N-(2-hidroxietil)-[2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]}propionamida) [Compuesto 64]
Ácido 2-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]propiónico [Compuesto 65]
- 60 N-(2-Hidroxietil)amida del ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acrílico (IUPAC: N-(2-hidroxietil)-[3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acrilamida) [Compuesto 66]
N-(2-Hidroxietil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: N-(2-hidroxietil)-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxamida) [Compuesto 67]
- 65 Ácido 2-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 68]

- Clorhidrato de N-(2-hidroxietil)-N-metilamida del ácido
[4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC: clorhidrato de
N-(2-hidroxietil)-N-metil-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 69]
- 5 N-(2-Hidroxipropil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(2-hidroxipropil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 70]
- 10 N-(1-Hidroxiprop-2-il)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(1-hidroxiprop-2-il)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 71]
- N-(1,2-Dihidroxipropil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC:
N-(1,2-Dihidroxipropil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 72]
- 15 N-(1,3-Dihidroxiprop-2-il)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(1,3-dihidroxiprop-2-il)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 73]
- 20 N-Hidroxi-N-metilamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-hidroxi-N-metil-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 74]
- 2-Etoxicarbonilamino-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 75]
2-Isopropoxicarbonilamino-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 76]
- 25 N-(2-Fluoroetil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(2-Fluoroetil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 77]
- N-Hidroxiamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-hidroxi-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida) [Compuesto
78]
- 30 N-(2,2,2-Trifluoroetil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(2,2,2-Trifluoroetil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 79]
- N-(2-Metil-1-hidroxiprop-2-il)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC:
N-(2-metil-1-hidroxiprop-2-il)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 80]
- 35 N-(3,3,3,2-Pentafluoropropil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(3,3,3,2-pentafluoropropil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 81]
- 40 N-(2-Mercaptoetil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-(2-mercaptoetil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 82]
- N-Amino-N-(2-hidroxietil)amida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC:
N-amino-N-(2-hidroxietil)-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 83]
- 45 N-Metil-N-metoxiamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico
(IUPAC: N-metil-N-metoxi-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida)
[Compuesto 84]
- 50 N-Propilamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC:
N-propil-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida) [Compuesto 85]
- N-Alilamida del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico (IUPAC:
N-alil-[[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]]carboxamida) [Compuesto 86]
- 55 Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]acético [Compuesto 87]
Ácido [4-((1-etoxicarbonilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico [Compuesto 88]
Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico [Compuesto 89]
- 60 [4-(1-Acetilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 90]
Ácido [4-((1-acetilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)]carboxílico [Compuesto 91]
{4-[1-(2-Carboxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 92]
Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]propiónico [Compuesto 93]
Ácido {4-[1-(2-cianoetil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxílico [Compuesto 94]
[4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-6-il]carboxilato de etilo [Compuesto 95]
Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-6-il)]carboxílico [Compuesto 96]
- 65 3-[4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]propionato de etilo [Compuesto 97]
Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]propiónico [Compuesto 98]

- Clorhidrato de piperidinamida del ácido
3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]propiónico (IUPAC: clorhidrato de
1-{3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]propionil}piperidina) [Compuesto 99]
- 5 Ácido 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]propiónico ácido [Compuesto 100]
Diclorhidrato de {4-[1-(3-pirrolidilpropil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxilato de etilo
[Compuesto 101]
Ácido {4-[1-(3-pirrolidilpropil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxílico [Compuesto 102]
Clorhidrato de {4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxilato de etilo [Compuesto 103]
6-(2-Hidroximetil)-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azuleno [Compuesto 104]
- 10 {4-[1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxilato de etilo [Compuesto 105]
Clorhidrato de {4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de etilo [Compuesto 106]
Clorhidrato del ácido {4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxílico
[Compuesto 107]
Clorhidrato del ácido {4-((1-etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxílico [Compuesto 108]
- 15 {4-[1-[4-(4-*t*-Butilfenil)-4-oxobutil]piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxilato de etilo
[Compuesto 109]
Clorhidrato de {4-[1-(2-etoxicarbonilmetoxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxilato
de etilo [Compuesto 110]
{4-[1-(2-Carboximetoxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}carboxilato de etilo [Compuesto
20 111]
2-Vinil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azuleno [Compuesto 112]
Clorhidrato de (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de etilo [Compuesto 113]
Ácido (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 114]
- 25 4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof]azuleno-6-carboxilato de etilo [Compuesto 115]
Clorhidrato de {4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto
116]
Ácido {4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 117]
Clorhidrato de {4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de metilo
[Compuesto 118]
- 30 Ácido {4-[1-(2-hidroxietil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 119]
Ácido 4-[1-(4-hidroxibutil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 120]
Ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof]azuleno-6-carboxílico [Compuesto 121]
2-{4-[1-(2-Hidroxietil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}etanol [Compuesto 122]
- 35 Clorhidrato de 4-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]butirato de metilo [Compuesto
123]
Ácido 4-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]butírico [Compuesto 124]
Ácido 3-[4-(6-Carboximetil-10H-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-4-iliden)piperidin-1-il]propiónico [Compuesto 125]
Clorhidrato de (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 126]
Clorhidrato de {4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto
40 127]
Ácido {4-((1-etilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 128]
Clorhidrato de {4-(1-propilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto
129]
Ácido {4-((1-propilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 130]
- 45 Clorhidrato de {4-(1-isopropilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de metilo
[Compuesto 131]
Ácido {4-((1-isopropilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 132]
Clorhidrato de 4-(1-propilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azuleno-2-carboxilato de etilo [Compuesto
133]
- 50 Clorhidrato del ácido 4-((1-propilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azuleno-2-carboxílico [Compuesto
134]
Clorhidrato de 4-(4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}butirato de metilo [Compuesto 135]
Clorhidrato del ácido 4-((4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}butírico [Compuesto 136]
Clorhidrato de (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de propilo [Compuesto 137]
- 55 Clorhidrato de {4-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-b-il}acetato de metilo
[Compuesto 138]
Ácido {4-[1-(3-hidroxipropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acético [Compuesto 139]
Clorhidrato de {4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acetato de etilo [Compuesto
140]
- 60 Clorhidrato de 4-[4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]butirato de metilo [Compuesto
141]
Ácido 4-[4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il]butírico [Compuesto 142]
Clorhidrato de 3-(4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acrilato de etilo [Compuesto 143]
Ácido 3-(4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-il}acrílico Ácido [Compuesto 144]
- 65 Clorhidrato de 3-(4-piperidin-4-iliden-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}acrilato de etilo [Compuesto 145]
Ácido 3-(4-piperidin-4-iliden-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il}acrílico [Compuesto 146]

- Clorhidrato de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acetato de etilo [Compuesto 147]
 Clorhidrato del ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)]acético [Compuesto 148]
 Clorhidrato de 4-(1-isopropilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxilato de etilo [Compuesto 149]
- 5 Ácido 4-((1-isopropilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 150]
 Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-6-il)]acético [Compuesto 151]
 Clorhidrato de 2-metil-2-(4-piperidin-4-iliden-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)propionato de etilo [Compuesto 152]
 Clorhidrato del ácido 2-metil-2-(4-piperidin-4-iliden-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)propiónico [Compuesto 153]
- 10 Clorhidrato de 2-[4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]-2-metilpropionato de etilo [Compuesto 154]
 Ácido 2-[4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]-2-metilpropiónico [Compuesto 155]
 Clorhidrato de 5-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]valerato de metilo [Compuesto 156]
- 15 Ácido 5-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]valérico [Compuesto 157]
 3-[4-(1-Etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 158]
 Clorhidrato del ácido 3-[4-(1-etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrílico [Compuesto 159]
 4-(1-Etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno-6-carboxilato de etilo [Compuesto 160]
- 20 Ácido 4-((1-etilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno-6-carboxílico [Compuesto 161]
 Ácido 5-(4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)valérico [Compuesto 162]
 Diclорhidrato de {4-[1-(3-piperidin-1-ilpropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 163]
 Ácido {4-[1-(3-piperidin-1-ilpropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 164]
- 25 Clorhidrato de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acetato de metilo [Compuesto 165]
 Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)]acético [Compuesto 166]
 Clorhidrato de {4-[1-(2-oxopropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 167]
- 30 Ácido {4-[1-(2-oxopropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 168]
 Clorhidrato de {4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 169]
 Ácido {4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 170]
- 35 Clorhidrato de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]acetato de metilo [Compuesto 171]
 Ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)]acético [Compuesto 172]
 Clorhidrato de 3-[4-(6-metoxicarbonilmetil-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)piperidin-1-il]propionato de etilo [Compuesto 173]
- 40 {4-[1-(2-Ureidoetil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 174]
 Ácido {4-[1-(2-ureidoetil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 175]
 Clorhidrato de 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxilato de 1-ciclohexiloxycarboniloxietilo [Compuesto 176]
 Clorhidrato de {4-[1-(2-metanosulfonilaminoetil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 177]
- 45 Ácido {4-[1-(2-metanosulfonilaminoetil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 178]
 4-(6-Carboximetil-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)piperidin-1-carboxilato de *t*-butilo [Compuesto 179]
 Clorhidrato de (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)acetato de ciclohexiloxycarboniloxietilo [Compuesto 180]
- 50 Clorhidrato de 4-[1-(2-etoxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxilato de etilo [Compuesto 181]
 Ácido 4-[1-(2-etoxietil)piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 182]
 Diclорhidrato de 1-metil-4-[6-(2-piperidin-1-iletil)-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden]piperidina [Compuesto 183]
- 55 Clorhidrato de 4-{4-[1-(2,3-dihidroxiopropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}butirato de metilo [Compuesto 184]
 Ácido 4-{4-[1-(2,3-dihidroxiopropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}butírico [Compuesto 185]
 Ácido 3-[4-[6-(2-piperidin-1-iletil)-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden]piperidin-1-il]propiónico [Compuesto 186]
- 60 Clorhidrato de 4-[4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butirato de metilo [Compuesto 187]
 Ácido 4-[4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]butírico [Compuesto 188]
 Clorhidrato de 2-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]sulfanil]propionato de metilo [Compuesto 189]
- 65 Clorhidrato del ácido 2-Metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]sulfanil]propiónico [Compuesto 190]

- Clorhidrato de {4-[1-(3-oxobutil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 191]
 Ácido {4-[1-(3-oxobutil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 192]
 5 Clorhidrato de {4-[1-(3-metanosulfonilaminopropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 193]
 Ácido {4-[1-(3-metanosulfonilaminopropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 194]
 Clorhidrato de 3-{4-[1-(2-metanosulfonilaminoetil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}propionato de metilo [Compuesto 195]
 10 Ácido 3-{4-[1-(2-metanosulfonilaminoetil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}propiónico [Compuesto 196]
 Clorhidrato de (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil)acetato de metilo [Compuesto 197]
 Clorhidrato de {4-[1-(3-metilsulfanilpropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 198]
 15 Ácido {4-[1-(3-metilsulfanilpropil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 199]
 Clorhidrato de {4-[1-(2-metilsulfaniletil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo [Compuesto 200]
 20 Ácido {4-[1-(2-metilsulfaniletil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 201]
 Clorhidrato del ácido 2-metil-2-[4-(1-propilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil]propiónico [Compuesto 202]
 Ácido 3-((4-piperidin-4-iliden-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)acrílico [Compuesto 203]
 25 Ácido [6-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 204]
 Ácido [6-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 205]
 Ácido 2-[6-cloro-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]-2-metilpropiónico [Compuesto 206]
 Ácido [6-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 207]
 30 Ácido [6-metil-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético [Compuesto 208]
 (Únicamente como referencia)
 Ácido 3-((4-piperidin-4-iliden-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)propiónico [Compuesto 209]
 Ácido 3-((4-piperidin-4-iliden-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il)propiónico [Compuesto 210]
 Ácido 4-piperidin-4-iliden-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno-6-carboxílico [Compuesto 211]
 35 4-((2-Bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metilpiperidina [Compuesto 212] (Únicamente como referencia)

Entre los compuestos de la presente invención, en la fórmula general (I) citada antes, se prefiere un compuesto en el que uno de R₁ y R₂ representan un hidrógeno, y compuestos más preferentes incluyen los compuestos listados en las Tablas 18 y 19 expuestas más adelante. Además, se prefieren de forma especial los compuestos listados en la Tabla 40 21 que tienen excelentes acciones antihistamínicas y baja transferencia en el cerebro.

A continuación se proporciona un procedimiento general para producir el compuesto de la presente invención. El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) antes citada puede producirse de acuerdo con el procedimiento descrito más adelante. Aquí, es evidente para un experto en la técnica que los procedimientos exactos usables en la producción de compuestos especificados pueden variar dependiendo de sus estructuras químicas. 45

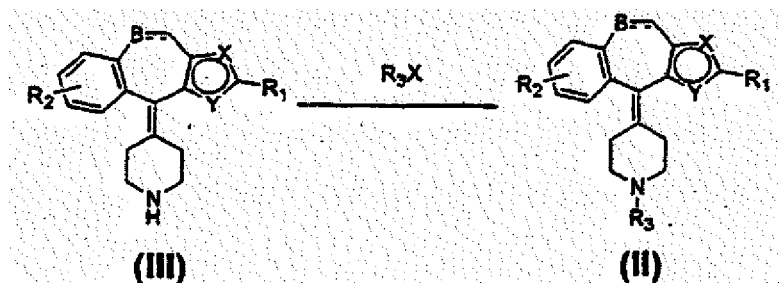
De los compuestos de la presente invención antes citados representados por la fórmula general (I) antes citada, puede producirse un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno de acuerdo con un procedimiento descrito en la patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-49-69677; puede producirse un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4H-1-tiabenzof[f]azuleno de acuerdo con procedimientos descritos en la patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-49-69677 y *Helvetica Chimica Acta*, 49, Fasc. Emile Cherbuliez (1966) n.º 50 26, 214-234; puede producirse un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno de acuerdo con un procedimiento descrito en *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1 (1971), 277-282; puede producirse un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4H-3-tiabenzof[f]azuleno de acuerdo con procedimientos descritos en la patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-49-69677, *Helvetica Chimica Acta*, 49, Fasc. Emile Cherbuliez (1966) n.º 55 26, 214-234, y *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1 (1971), 277-282; puede producirse un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno de acuerdo con un procedimiento descrito en *Helvetica Chimica Acta*, 59, Fasc. 3 (1976), 866-877; y puede producirse un compuesto de 60 4-(piperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzof[f]azuleno y un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azuleno de acuerdo con procedimientos descritos en el documento WO 2005/003131.

La formación de los grupos funcionales sobre el anillo aromático puede llevarse a cabo, por ejemplo, por bromación con bromo o NBS (N-bromosuccinimida), reacción de formación de litio con un reactivo de alquil litio, una reacción de acilación de Friedel-Crafts o una reacción de formilación de Vilsmeier. Además, el compuesto bromado puede 65

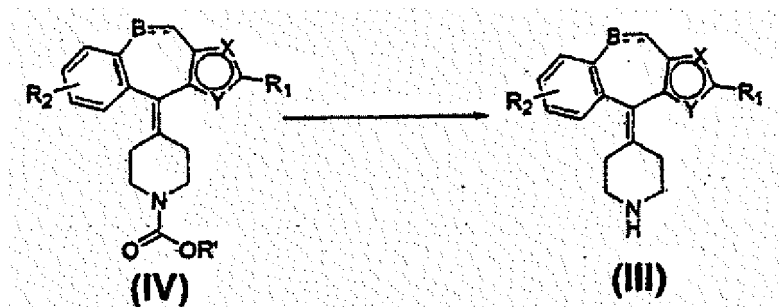
someterse a, por ejemplo, una reacción de carbonilación, una reacción de Heck, una reacción de cianación, una reacción de formilación, una reacción de Ullmann o una reacción de acoplamiento de Suzuki, con el uso apropiado de un catalizador de un metal de transición tal como paladio para introducir un grupo funcional deseado. De forma alternativa, los compuestos pueden sintetizarse seleccionando una materia prima de partida que tenga previamente un sustituyente en una posición que corresponda al mismo.

(1) Caso en el que A no está sustituido

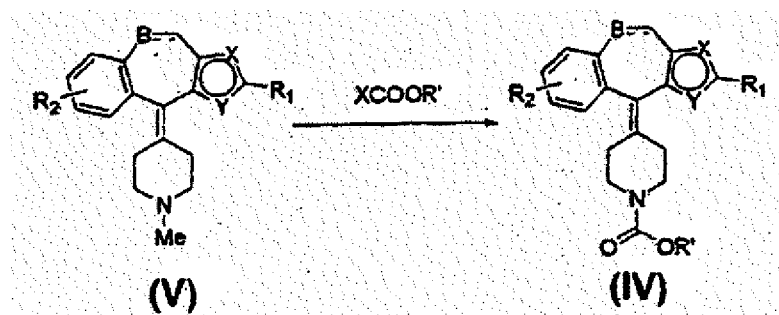
A continuación, se proporcionarán en la presente memoria procedimientos generales de producción de un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzo[f]azuleno, un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4H-1-tiabenzo[f]azuleno, un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzo[f]azuleno, un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4H-3-tiabenzo[f]azuleno, un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-1-tiabenzo[f]azuleno y un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzo[f]azuleno, cada uno de la fórmula general (II). Los compuestos representados por la fórmula general (II) se obtienen por una reacción de alquilación, una reacción de Ullmann o una reacción de Michael de un compuesto representado por la fórmula general (III). Por ejemplo, se lleva a cabo una reacción de alquilación con, por ejemplo, un haluro de alquilo en un disolvente tal como acetona, benceno o DMF (dimetilformamida) a una temperatura adecuada entre temperatura ambiente y una temperatura de ebullición del disolvente, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidruro de sodio o butóxido de potasio.



El compuesto representado por la fórmula general (III) se obtiene por una reacción de hidrólisis con álcali, descomposición con ácido bromhídrico o una reacción de reducción de un compuesto representado por la fórmula general (IV). Por ejemplo, la reacción de hidrólisis con álcali se lleva a cabo sometiendo a reflujo con calentamiento en un disolvente tal como butanol o isopropanol, en presencia de una base fuerte tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

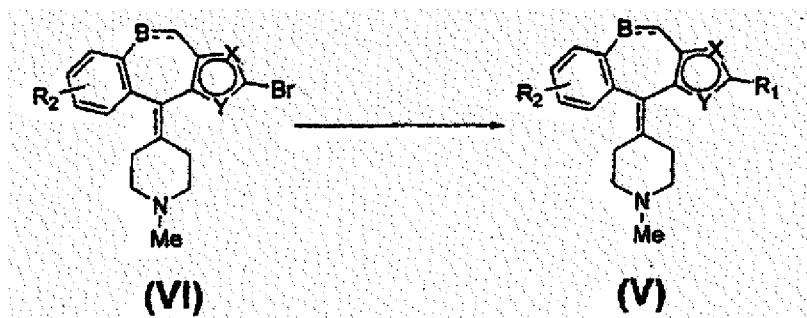


El compuesto representado por la fórmula general (IV) puede sintetizarse por una reacción de carbonilación de un compuesto representado por la fórmula general (V). Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo llevando a reflujo con calentamiento en un disolvente tal como benceno o dicloroetano, en presencia de cloroformiato de etilo o cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo.

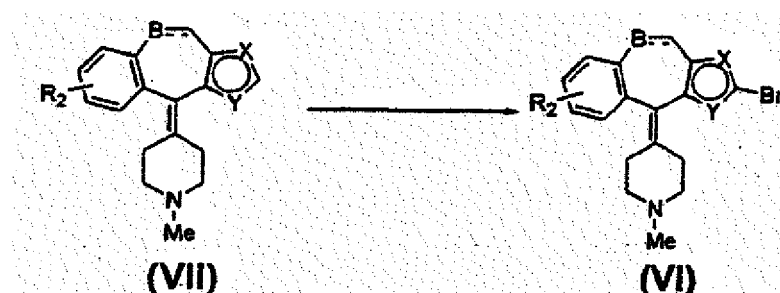


El compuesto representado por la fórmula general (V) puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la

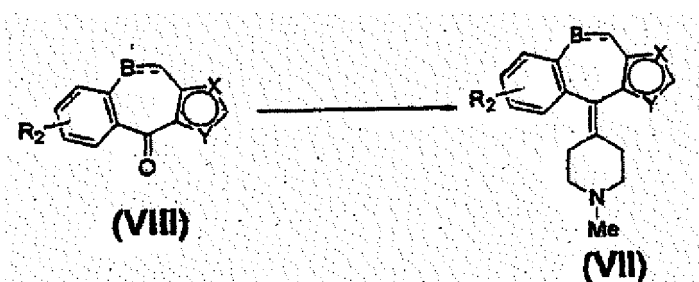
fórmula general (VI) a una reacción de cianación, una reacción de carbonilación, una reacción de Heck, una reacción de alquilación o una reacción de formilación con el uso apropiado de un catalizador de paladio o, de forma alternativa, convirtiendo un compuesto representado por la fórmula general (VI) en un compuesto de ácido bórico y sometiendo el compuesto a una reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, puede llevarse a cabo una reacción de cianación con un ligando tal como DPPF (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), PPh₃ (trifenilfosfina), P(o-tol)₃(tris(2-metilfenil)fosfina), P(t-Bu)₃ (tri-*tert*-butilfosfina) o cloruro de N,N'-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolio, usando cianuro de cobre, cianuro de cinc, ferrocianuro de hierro o cianuro de sodio, en presencia de Pd(dba)₂ (paladio(0) bis(dibencilidenacetona)), Pd₂(dba)₃ (dipaladio(0) tris(dibencilidenacetona)), Pd(OAc)₂ (acetato de paladio(II)) o Pd(PPh₃)₄ (paladio(0) tetraquis(trifenilfosfina)). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente compatible, tal como DMF, agua, acetona, acetonitrilo, tolueno, THF (tetrahidrofurano), o una mezcla de los mismos, a una temperatura adecuada, preferentemente a una temperatura entre temperatura ambiente y una temperatura de ebullición del disolvente.



El compuesto representado por la fórmula general (VI) se obtiene por bromación de un compuesto representado por la fórmula general (VII). Como agente de bromación, puede usarse bromo o NBS. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente compatible tal como ácido acético, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, metanol, o una mezcla de los mismos a una temperatura adecuada, preferentemente una temperatura entre 0 °C y una temperatura de ebullición del disolvente.

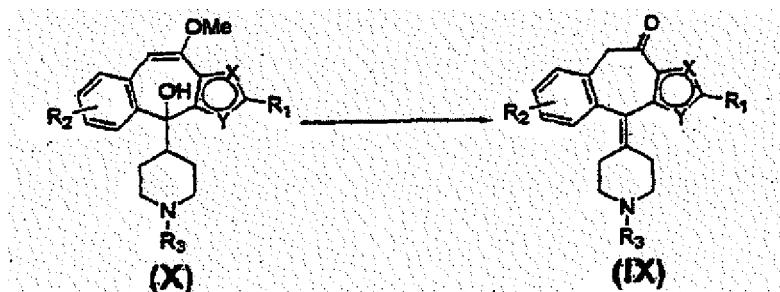


El compuesto representado por la fórmula general (VII) se obtiene sometiendo un producto después de una reacción de Grignard de un compuesto representado por la fórmula general (VIII) a una reacción de deshidratación o una reacción de McMurry. Por ejemplo, se lleva a cabo una reacción de Grignard tratando un compuesto representado por la fórmula general (VIII) con un reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio y 4-cloro-N-metilpiperidina, en un disolvente no acuoso tal como THF o tolueno a una temperatura adecuada desde una temperatura de fusión a una temperatura de ebullición del disolvente. La posterior reacción de deshidratación puede llevarse a cabo con, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o cloruro de tionilo, en ausencia de un disolvente o en un disolvente adecuado tal como agua, etanol o diclorometano, a una temperatura óptima de reacción desde una temperatura de fusión a una temperatura de ebullición del disolvente. El compuesto representado por la fórmula general (VIII) puede sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la patente japonesa abierta a consulta pública n.º Sho-49-69677, *Helvetica Chimica Acta*, 54, Fasc. 1 (1971), 277-282, y el documento WO 2005/003131.

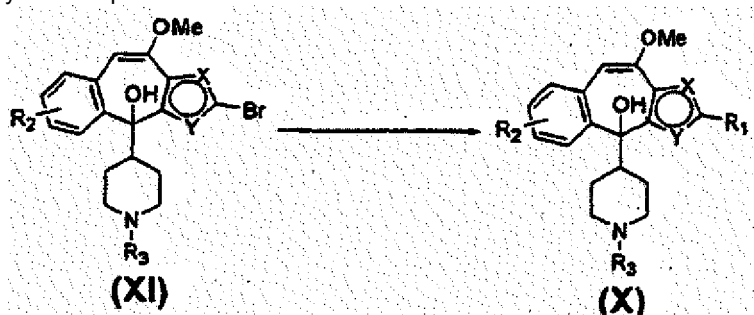


(2) Caso en el que A es oxo

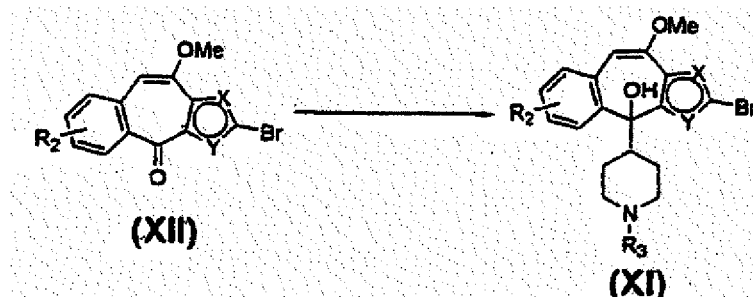
Se obtiene un compuesto de 4-(piperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzo[f]azuleno representado por la fórmula general (IX) sometiendo al mismo tiempo un compuesto representado por la fórmula (X) a una reacción de hidrólisis de metil enol éter y una reacción de deshidratación de un alcohol. Esta reacción puede llevarse a cabo con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, o un ácido orgánico en un disolvente acuoso tal como agua o etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y una temperatura de ebullición.



- 10 El compuesto representado por la fórmula general (X) puede obtenerse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XI) a una reacción de cianación, una reacción de carbonilación, una reacción de Heck, una reacción de alquilación o una reacción de formilación con el uso apropiado de un catalizador de paladio, o convirtiendo un compuesto representado por la fórmula general (XI) en un compuesto de ácido bórico y sometiendo el compuesto a una reacción de acoplamiento de Suzuki. Por ejemplo, puede llevarse a cabo una reacción de cianación con un ligando tal como DPPF, PPh₃, P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃ o cloruro de N,N'-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolio, usando cianuro de cobre, cianuro de cinc, ferrocianuro de hierro o cianuro de sodio, en presencia de Pd(dba)₂, Pd₂(dba)₃, Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente compatible, tal como DMF, agua, acetona, acetonitrilo, tolueno, THF, o una mezcla de los mismos, a una temperatura adecuada, preferentemente a una temperatura entre temperatura ambiente y una temperatura de ebullición del disolvente.

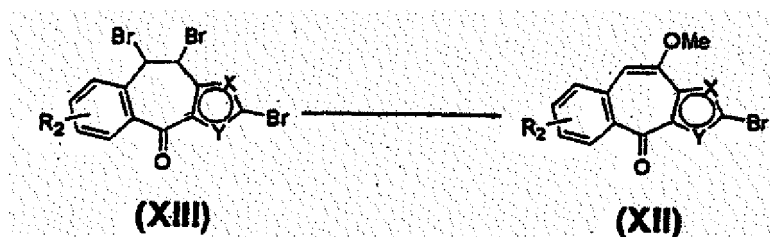


- 20 El compuesto representado por la fórmula general (XI) se obtiene sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XII) a, por ejemplo, una reacción de Grignard. Por ejemplo, puede llevarse a cabo una reacción de Grignard tratando un compuesto representado por la fórmula general (XII) con un reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio y 4-cloro-N-metilpiperidina, en un disolvente no acuoso tal como THF o tolueno a una temperatura adecuada desde una temperatura de fusión a una temperatura de ebullición del disolvente.

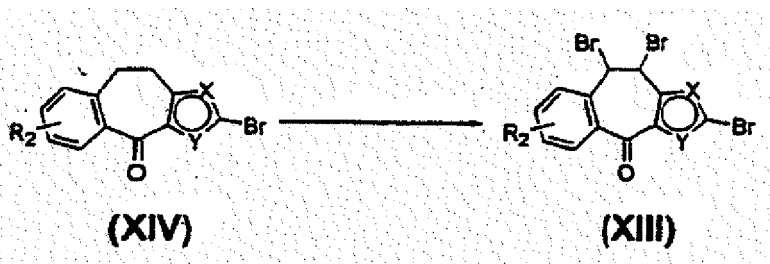


- 30 El compuesto representado por la fórmula general (XII) puede obtenerse, por ejemplo, por una reacción de β -eliminación, que se lleva a cabo después de someter un compuesto representado por la fórmula general (XIII) a una reacción de descomposición con metanol. Por ejemplo, la descomposición con metanol se lleva a cabo con reflujo calentando en metanol. La reacción de β -eliminación puede llevarse a cabo con una base tal como DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]und-7-eno), trietilamina o butóxido de potasio, en un disolvente tal como THF, benceno, tolueno o metanol a una temperatura adecuada desde temperatura ambiente a una temperatura de ebullición del disolvente.

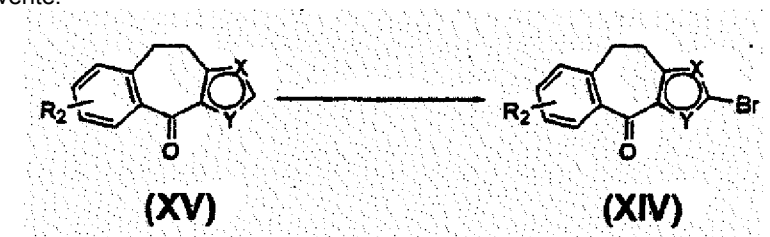
35



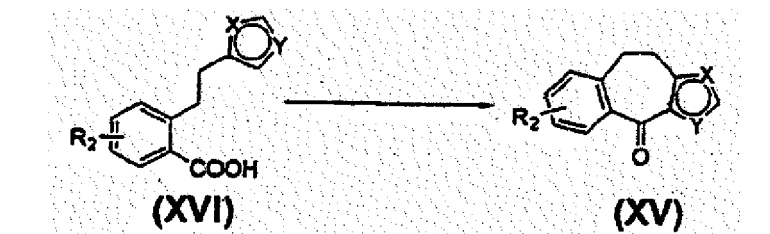
- 5 El compuesto representado por la fórmula general (XIII) se sintetiza sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XIV) a, por ejemplo, una reacción de bromación con, por ejemplo, NBS. Por ejemplo, la reacción de bromación se lleva a cabo llevando a reflujo con calentamiento usando peróxido de benzoilo o similar como iniciador en una pequeña cantidad en un disolvente apropiado tal como cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tolueno.



- 10 El compuesto representado por la fórmula general (XIV) se sintetiza sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XV) a, por ejemplo, bromación con bromo. La bromación se lleva a cabo en un disolvente tal como cloroformo, ácido acético o metanol a una temperatura adecuada desde una temperatura de fusión a una temperatura de ebullición del disolvente.

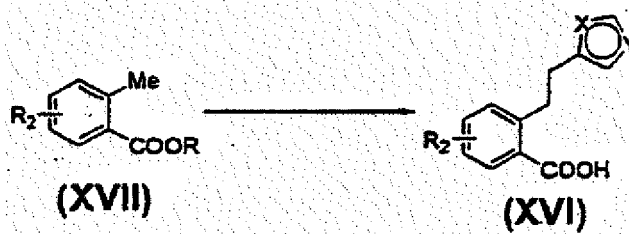


- 15 El compuesto representado por la fórmula general (XV) se sintetiza sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XVI) a, por ejemplo, una reacción intramolecular de Friedel-Crafts. Por ejemplo, la reacción intramolecular de Friedel-Crafts puede llevarse a cabo sometiendo el propio ácido carboxílico, o un producto después de convertir el ácido en un cloruro de ácido o un anhídrido de ácido mixto, a una reacción en presencia de, si fuera necesario, un ácido de Lewis tal como ácido polifosfórico, cloruro de aluminio, cloruro de titanio, cloruro de estaño o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (complejo de trifluoruro de boro-dietil éter), usando de forma apropiada un disolvente tal como THF, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, disulfuro de carbono o nitrobenzeno, a una temperatura óptima entre una temperatura de fusión del disolvente y 300°C .



- 25 El compuesto representado por la fórmula general (XVI) puede sintetizarse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (XVII) a, por ejemplo, una reacción de Aldol, una reacción de Wittig, una reacción de Wittig-Horner o una reacción de Peterson. Por ejemplo, en el caso en que se use una reacción de Wittig, se trata un compuesto representado por la fórmula general (XVII) con NBS para bromar un grupo metilo, y seguidamente se trata con trifenilfosfina para formar una sal de fosfonio. En este punto se lleva a cabo una reacción de bromación manteniendo a reflujo con calentamiento usando peróxido de benzoilo o similar como iniciador de la reacción en una pequeña cantidad, en un disolvente tal como tetracloruro de carbono o dicloroetano. La reacción de bromuro de bencilo obtenido por reacción de bromación con trifenilfosfina se lleva a cabo calentando en un disolvente tal como benceno, tolueno o dicloroetano. La sal de fosfonio resultante puede convertirse en un compuesto representado por la
- 30
- 35

fórmula (XVI) tratando la sal de fosfonio con una base tal como Butoxiposium o hidruro de sodio para formar un iluro, condensando el iluro con tiofeno aldehído y, finalmente reduciendo un doble enlace del condensado. En este punto, el tratamiento de la sal de fosfonio con tiofeno aldehído se lleva a cabo en un disolvente tal como THF, acetonitrilo, benceno o tolueno, a una temperatura adecuada desde una temperatura de fusión a una temperatura de ebullición del disolvente. La reducción de un doble enlace de un producto de una reacción de Wittig se lleva a cabo por reducción por contacto, reacción de migración de hidrógeno catalítica o reducción con hidrazina usando catalizador de paladio o un complejo de Wilkinson.



Los compuestos representados por la fórmula general (I) citados antes abarcan, en un caso en el que esté presente una sal farmacéuticamente aceptable, diversos tipos de sales de los mismos, e incluyen, por ejemplo, sales de adición con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido nítrico. Además, las sales del grupo carboxilo de los compuestos incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos adecuadas de sodio, potasio o calcio. Estas sales pueden producirse a partir de cada compuesto en una forma libre, o convertirse de forma reversible de acuerdo con un procedimiento conocido. Además, en un caso en el que los compuestos estén presentes en el estado de un estereoisómero tal como un isómero *cis-trans*, un isómero óptico o un isómero de coordinación, o un hidrato o un compuesto complejo metálico, la presente invención abarca cualquiera de los estereoisómeros, hidratos y compuestos complejos.

El compuesto de la presente invención puede combinarse con un vehículo o diluyente farmacéutico para formar un medicamento. Además, el compuesto puede producirse en preparaciones por cualquiera de los procedimientos habituales, y los compuestos pueden producirse en formulaciones como un agente administrado por vía oral tal como un comprimido, una cápsula, un polvo fino o un líquido, o como un agente administrado por vía parenteral para administración subcutánea, administración intramuscular, administración intrarrectal o administración intranasal. En la prescripción, el compuesto de la presente invención puede usarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los compuestos pueden usarse solos o en una combinación apropiada, y adicionalmente, un agente de mezcla con otro ingrediente farmacéuticamente activo.

La preparación administrada por vía oral puede usarse directamente, o en una combinación apropiada con un aditivo adecuado, por ejemplo, un excipiente convencional tal como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata, junto con un aglutinante tal como una celulosa cristalina, un derivado de celulosa, goma arábiga, almidón de maíz, o gelatina, un disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, carboximetil celulosa de potasio, un lubricante tal como talco o estearato de magnesio, y otro aditivo tal como un agente de relleno, un agente humectante, un tamponante, un conservante, o perfume, para producir un comprimido, un polvo, un granulado o una cápsula.

Además, el compuesto puede producirse en preparaciones en una forma de dosificación distinta de la anterior que sea óptima para el tratamiento dependiendo de los tipos de enfermedad y los pacientes, incluyendo, por ejemplo, agentes administrados de forma externa, tales como inyecciones, supositorios, inhaladores, aerosoles, jarabes, instilaciones y pomadas.

La dosis deseada para el compuesto de la presente invención puede variar dependiendo de, por ejemplo, el sujeto al que se administra, la forma de dosis, el procedimiento de administración y el período de tiempo de administración. Con el fin de obtener un efecto deseado, el compuesto de la presente invención puede administrarse en general por vía oral en una cantidad que varía de 0,5 a 1000 mg, y preferentemente de 1 a 500, para un adulto, de una vez o en varias administraciones divididas por día. En el caso de administración parenteral (por ejemplo, una inyección), la dosis diaria varía preferentemente de un tercio a una décima parte del nivel de dosis para cada una de las dosis citadas antes.

EJEMPLOS

Seguidamente, la presente invención se describirá de forma específica en el presente documento a continuación mediante Ejemplos.

La temperatura de fusión se determinó colocando una muestra en un tubo capilar de vidrio y usando un instrumento de medida de temperaturas de fusión Yamato Scientific, Modelo MP-21, (no se realizó compensación del termómetro). El espectro de masas (EM) se midió con un POLARIS Q (Thermo Quest). El espectro de RMN de ¹H se midió con un Bruker, Modelo ARX500, un analizador de resonancia magnética nuclear, en el que el desplazamiento químico se expresó en ppm, usando como patrón TMS añadido como patrón interno ($\delta = 0$ ppm). La cromatografía en columna de

gel de sílice se llevó a cabo usando gel de sílice BW-127ZH para cromatografía (FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.). La cromatografía en capa fina se llevó a cabo usando gel de sílice F254 (Merck, N.º 5715), en la que la detección se realizó usando una lámpara de UV y un reactivo revelador de color de ácido fosfomolibdico al 5 %-etanol.

5 Ejemplo 1. (Únicamente como referencia)

Preparación de 4-(2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metilpiperidina [Compuesto 212]

10 Se añadió bromo (1,0 ml, 19,5 mmol) gota a gota a una solución en cloroformo (50 ml) de 4-(9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metilpiperidina (5,76 g, 19,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separó una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo-metanol = 9:1), proporcionando 5,6 g (91 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

15 P.f. 141°-142 °C. EM (IE): m/z 375 [M⁺+2], 373 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,90-2,79 (m, 13H), 3,18-3,22 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,98-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 2.

20 Preparación de clorhidrato de 4-(2-ciano-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metilpiperidina [Compuesto 1]

25 Se añadieron Zn(CN)₂ (0,94 g, 8,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,61 g, 0,74 mmol) y DPPF (0,89 g, 1,8 mmol) a una solución en DMF (25 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (5,0 g, 14,7 mmol) en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. Los materiales insolubles se separaron por filtración, se añadió seguidamente al filtrado una solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol = 9:1), y el producto oleoso resultante se trató con 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-dioxano, proporcionando 1,9 g (40 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales.

30 Ejemplo 3.

Preparación de clorhidrato del ácido 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxílico [Compuesto 4]

35 Se añadió una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido de sodio (20 ml) a una solución en etanol (10 ml) del Compuesto 1 (1,5 g, 4,2 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche mientras se mantenía a reflujo y se calentaba. Se eliminó el etanol por destilación a presión reducida, y se añadieron 6 mol/l de ácido clorhídrico al residuo resultante. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, y se lavó con suficiente agua. Los cristales se secaron sobre pentóxido de fósforo a 50 °C a presión reducida, proporcionando 0,96 g (67 %) del compuesto del epígrafe.

40 Ejemplo 4.

Preparación de 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxilato de etilo [Compuesto 3]

45 Se enfrió etanol (10 ml) hasta 0 °C, y se añadió, gota a gota, cloruro de tionilo (0,24 ml, 0,32 mmol). El Compuesto 4 (100 mg, 0,29 mmol) se añadió a la solución, y la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de dejar que la mezcla a reflujo se enfriara al aire, los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 107 mg (100 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

Ejemplo 5.

50 Preparación de [4-(1-etoxicarbonilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 61]

55 Se añadió clorocarbonato de etilo (57 ml, 599 mmol) a una solución en dicloroetano (140 ml) de Compuesto 3 (22,0 g, 59,9 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche mientras se mantenía a reflujo y se calentaba. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo), proporcionando 26,3 g (100 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 6.

60 Preparación de [4-piperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]carboxilato de etilo [Compuesto 62]

65 Se añadió una solución de bromuro de hidrógeno al 33 % - ácido acético (23 ml, 133,2 mmol) a una solución en ácido acético (90 ml) de Compuesto 61 (10,5 g, 24,7 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 5 horas. Después de dejar enfriar la mezcla al aire, los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron proporcionando 8,8 g (82 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 7.

Preparación de 4-[1-[4-(4-*t*-butilfenil)-4-oxobutil]piperidin-4-iliden]-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il}carboxilato de etilo [Compuesto 109]

5 Se añadieron trietilamina (2,1 ml, 15,1 mmol) y 1-(4-*terc*-butilfenil)-4-clorobutan-1-ona (1,98 g, 8,3 mmol) a una solución en DMF (75 ml) de Compuesto 62 (3,0 g, 6,9 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 21 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió a continuación agua al residuo, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo), proporcionando 0,9 g (23 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 8. (Únicamente como referencia)

Preparación de bromhidrato de 2-bromo-4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno [Compuesto 2]

15 Se añadió bromo (0,52 ml, 10,2 mmol) gota a gota a una solución en cloroformo (30 ml) de 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azuleno (3,0 g, 10,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y se añadió entonces a la misma una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para permitir la separación de una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó a continuación por cromatografía en columna (cloroformo-metanol = 9:1), proporcionando 3,8 g (100 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

Ejemplo 9.

25 Preparación de 3-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acrilato de etilo [Compuesto 22]

30 Se añadieron trietilamina (35,5 ml, 255 mmol), acrilato de etilo (26,8 ml, 246 mmol), acetato de paladio (0,4 g, 1,8 mmol), y tri(*o*-toluilo)fosfina (1,5 g, 5,0 mmol) a una solución en DMF (160 ml) de Compuesto 2 (9,2 g, 24,5 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C en una atmósfera de argón. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, el producto se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó entonces con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a continuación por cromatografía en columna (cloroformo-metanol = 9:1), proporcionando 7,6 g (79 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales blancos.

Ejemplo 10. (Únicamente como referencia)

Preparación de 4-(6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metilpiperidina

40 Se añadió 6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-ona (21,6 g, 100 mmol) a un reactivo de Grignard preparado a partir de 4-cloro-N-metilpiperidina (20 ml, 150 mmol), magnesio metálico (3,6 g, 150 mmol), dibromoetano (0,1 ml), y THF (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió a la solución una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción, y se extrajo seguidamente un producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en diclorometano (300 ml), se añadió al mismo ácido trifluoroacético (77 ml, 1,0 mol), y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a continuación por cromatografía en columna (hexano-acetato de etilo = 3:2), proporcionando 16,2 g (81 %) del compuesto del epígrafe.

50 EM (IE): m/z 378,0 [M⁺+1]. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ: 2,09-2,77 (m, 11H), 4,85 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,81-7,45 (m, 5H).

Ejemplo 11.

55 Preparación de clorhidrato del ácido 2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il]propiónico [Compuesto 57]

60 Se enfrió con hielo hexametildisilazano (5,0 ml, 31,2 mmol) en una atmósfera de argón, y se añadió, gota a gota, al mismo solución 1,6 mol/l de butil litio-hexano (19,5 ml, 31,2 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió gota a gota a la solución propionato de *t*-butilo (2,1 g, 16,1 mmol), y se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron a la misma Pd(*dba*)₂ (0,45 g, 0,8 mmol) y cloruro de N,N'-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolio (0,34 g, 0,8 mmol), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y se añadió gota a gota a la misma una solución en tolueno (25 ml) de 4-(6-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metilpiperidina (3,0 g, 8,0 mmol). La mezcla se agitó durante 65 una noche a temperatura ambiente, se añadió seguidamente agua a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los disolventes en la fase orgánica se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo

se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto purificado se disolvió en dioxano (10 ml), se añadió a la solución una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-dioxano (12,5 ml, 50 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, proporcionando 1,5 g (69 %) del compuesto del epígrafe.

5

Ejemplo 12. (Únicamente como referencia)

Preparación de 2-bromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona

Se añadió bromo (8,5 ml, 165 mmol) gota a gota a una solución en cloroformo (300 ml) de 9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona (23,2 g, 108 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó entonces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo), proporcionando 22,0 g (69 %) del compuesto del epígrafe.

15

EM (IE): m/z 294 [M⁺+2], 292 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,19 (s, 4H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,52-7,55 (m, 2H), 7,78-7,79 (m, 1H).

Ejemplo 13. (Únicamente como referencia)

20 Preparación de 2,9,10-tribromo-9,10-dihidro-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona

Se añadió NBS (65,4 g, 367 mmol) y peróxido de benzoilo (0,1 g, 0,5 mmol) a una solución en dicloroetano (500 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 12 (53,9 g, 184 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar al aire, y se añadió a la misma a continuación carbonato de potasio saturado permitiendo separar una fase orgánica. La fase orgánica se purificó seguidamente con carbonato de potasio saturado y con una solución saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo), proporcionando 76,8 g (93 %) del compuesto del epígrafe.

25

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 5,96 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,67-7,74 (m, 4H), 8,03-8,05 (m, 1H).

Ejemplo 14. (Únicamente como referencia)

Preparación de 2-bromo-10-metoxi-1-tiabenzof[f]azulen-4-ona

35 Se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una noche una solución en metanol (1100 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (90,2 g, 200 mmol). Después de dejar enfriar la mezcla al aire, se añadió seguidamente DBU (63,4 g, 417 mmol) a la misma, y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante otra noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar al aire, y los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando el compuesto del epígrafe en una cantidad de 55,7 g, 173 mmol (2 etapas, 87 %).

40

EM (IE): m/z 322 [M⁺+2], 320 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,02 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,61-7,62 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,90-7,96 (m, 2H), 8,46-8,47 (m, 1H).

Ejemplo 15. (Únicamente como referencia)

45 Preparación de 2-bromo-10-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1-tiabenzof[f]azulen-4-ol

El compuesto obtenido en el Ejemplo 14 (4,27 g, 13,3 mmol) se añadió a un reactivo de Grignard preparado a partir de 4-cloro-N-metilpiperidina (2,7 ml, 20 mmol), magnesio metálico (0,49 g, 21 mmol), dibromoetano (0,2 ml) y THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió a la solución una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para detener la reacción, y se extrajo a continuación con acetato de etilo un producto formado. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo), proporcionando 2,8 g (50 %) del compuesto del epígrafe.

50

55 EM (IE): m/z 422 [M⁺+3], 420 [M⁺+1]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,41-0,43 (m, 1H), 0,77-0,87 (m, 2H), 1,18-1,52 (m, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,64-2,66 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,72-7,73 (m, 1H).

60 Ejemplo 16.

Preparación de [4-hidroxi-10-metoxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il]acetato de etilo

Se enfrió con hielo hexametildisilazano (16,8 g, 104 mmol) en una atmósfera de argón, y se añadió gota a gota a la misma una solución 1,6 mol/l de butil litio-hexano (65 ml, 104 mmol). Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, se añadió acetato de etilo (5 ml, 51 mmol) gota a gota a la solución, y la mezcla se agitó 30 minutos. Después, se añadieron a la mezcla Pd(dba)₂ (1,5 g, 2,6 mmol) y cloruro de N,N'-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolio (1,1 g, 2,6

65

mmol), la mezcla se agitó durante 10 minutos, y se añadió entonces gota a gota a la misma una solución en tolueno (100 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 15 (5,0 g, 12 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se añadió agua a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Los disolventes en la fase orgánica se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo), proporcionando 3,1 g (60 %) del compuesto del epígrafe.

EM (IE): m/z 428 [M⁺+1]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,41-0,78 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30-1,83 (m, 5H), 1,99 (s, 3H), 2,50-2,63 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 5H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20-7,74 (m, 4H).

Ejemplo 17.

Preparación de ácido [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-10-oxo-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof]azulen-2-il]acético [Compuesto 87]

Se añadió ácido clorhídrico (8 ml) a una solución en etanol (24 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 16 (2,0 g, 4,7 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación, se añadieron entonces al residuo agua (20 ml) y hidróxido de sodio (0,8 g, 20 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La propiedad de la solución se ajustó a un pH de 6,5 con ácido clorhídrico, y los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 0,68 g (39 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 18.

Preparación de (4-hidroxifenilsulfanil)acetato de etilo

Se añadieron bromoacetato de etilo (21,5 ml, 194 mmol) y carbonato de potasio (50,7 g, 367 mmol) a una solución en DMF (450 ml) de 4-mercaptofenol (23,1 g, 183 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminaron los disolventes por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5:1), proporcionando 30,3 g (78 %) del compuesto del epígrafe.

EM (IE): m/z 212 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,03 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,72-6,74 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 2H), 9,64 (s, 1H).

Ejemplo 19.

Preparación de 3-(4-etoxicarbonilmetilsulfanilfenoximetil)tiofeno-2-carboxilato de metilo

Se añadieron 3-bromometiltiofeno-2-carboxilato de metilo (28,2 ml, 120 mmol) y carbonato de potasio (36,6 g, 264 mmol) a una solución en DMF (300 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 18 (28,1 g, 132 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), proporcionando 35,1 g (80 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,96-7,38 (m, 5H), 7,89-7,90 (m, 1H).

Ejemplo 20.

Preparación de ácido 3-(4-carboximetilsulfanilfenoximetil)tiofeno-2-carboxílico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (19,2 g, 480 mmol) a una solución en metanol (250 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 19 (35,1 g, 96 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla al aire, los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo. La solución se neutralizó con ácido clorhídrico, y los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 30,0 g (97 %) del compuesto del epígrafe.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,64 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,94-7,36 (m, 5H), 7,79-7,80 (m, 1H), 13,04 (s ancho, 2H).

Ejemplo 21.

Preparación de ácido (4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-ilsulfanil)acético

Se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (28,0 ml, 201 mmol) a una solución en dicloroetano (300 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 20 (29,0 g, 89 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a 60 °C. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y se añadió agua al residuo. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 26,7 g (98 %) del compuesto del epígrafe.

EM (IE): m/z 307 [M⁺+1]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,81 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,20-8,10 (m, 5H), 12,78 (s ancho, 1H).

Ejemplo 22.

5 Preparación de (4-oxo-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil)acetato de metilo

10 Se añadieron yoduro de metilo (6,5 ml, 104 mmol) e hidrogenocarbonato de potasio (17,0 g, 170 mmol) a una solución en DMF (200 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 21 (26,1 g, 85 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1), proporcionando 24,0 g (88 %) del compuesto del epígrafe.

15 EM (IE): m/z 320 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 3,64 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,97-8,10 (m, 2H).

Ejemplo 23.

20 Preparación de [4-hidroxi-4-(1-metilpiperidin-4-il)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil]acetato de metilo

25 Se enfrió en hielo un reactivo de Grignard preparado a partir de magnesio (2,8 g, 116 mmol), 4-cloro-1-metilpiperidina (15,5 ml, 116 mmol) y THF (180 ml), y se añadió al mismo gota a gota una solución en THF (120 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 22 (18,5 g, 58 mmol). Después de dejar que la mezcla reaccionara durante 30 minutos, se añadió a la misma cloruro de amonio saturado y se extrajo un producto con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó de forma secuencial con una solución saturada de cloruro de amonio y con una solución saturada de cloruro de sodio, y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2), proporcionando 4,4 g (18 %) del compuesto del epígrafe.

30 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 0,78-0,80 (m, 1H), 1,34-1,64 (m, 5H), 2,05 (s, 3H), 2,26-2,29 (m, 1H), 2,63-2,75 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80-3,87 (m, 2H), 4,74 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,70-6,71 (m, 1H), 7,09-7,48 (m, 4H).

Ejemplo 24.

35 Preparación de [4-(1-metilpiperidin-4-il)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil]acetato de metilo

40 Se añadió ácido trifluoracético (10 ml) a una solución en diclorometano del compuesto obtenido en el Ejemplo 23 (5,7 g, 14 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2), proporcionando un compuesto libre. A continuación, se añadió al mismo 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-dioxano (8,0 ml, 32 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y se añadió éter al residuo para permitir la cristalización. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 4,1 g (69 %) del compuesto del epígrafe.

45 P.f. 210°-212 °C. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,36-3,60 (m, 11H), 3,60 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 2H), 4,87 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,85-7,53 (m, 5H), 10,67 (s ancho, 1H).

Ejemplo 25.

50 Preparación de ácido [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil]acético [Compuesto 172]

55 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (1,4 g, 680 mmol) a una solución en etanol (40 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 24 (2,9 g, 6,7 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 2 horas. Después de dejar enfriar la mezcla al aire, los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo, y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 1,3 g (50 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 26.

60 Preparación de clorhidrato de 4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-9,10-dihidro-4H-1-tiabenzof[f]azuleno-2-carboxilato de 1-ciclohexiloxicarboniloxietilo [Compuesto 176]

65 Se añadieron trietilamina (6,2 ml, 44,2 mmol), yoduro de potasio (4,4 g, 26,5 mmol) y ciclohexil carbonato de 1-cloroetilo (2,2 g, 10:6 mmol) a una solución en DMF (50 ml) del Compuesto 4 (3,0 g, 8,84 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1). Los aminoácidos libres resultantes se disolvieron en dioxano (20 ml), se añadió a los mismos 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-dioxano, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y se añadió éter a los mismos para permitir la cristalización de un clorhidrato. Los cristales se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 1,8 g (2 etapas, 37 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 27. (Únicamente como referencia)

Preparación de 4-(2-bromo-10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)-1-metil-piperidina

Se añadió gota a gota bromo (5 ml, 98 mmol) a una solución en cloroformo (300 ml) de 1-metil-4-(10H-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-4-iliden)piperidina (19,3 g, 65,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, y se añadió a continuación a la misma una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para permitir la separación de una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se eliminaron a continuación por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:metanol = 9:1). Los cristales se formaron a partir de un éter de petróleo, proporcionando 11,2 g (46 %) del compuesto del epígrafe.

P.f. 101°-103 °C. RMN de ¹H (CDCl₃) 2,10-2,71 (m, 11H), 4,76 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H).

Ejemplo 28.

Preparación de [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acetato de *t*-butilo

Se enfrió con hielo hexametildisilazano (11,97 g, 74,2 mmol) en una atmósfera de argón, y se añadió, gota a gota, al mismo una solución 1,6 mol/l de *n*-butil litio-hexano (46,6 ml, 74,6 mmol). Se añadió gota a gota a la solución acetato de *t*-butilo (4,9 ml, 36,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron a la misma Pd(dba)₂ (1,05 g, 1,8 mmol), cloruro de N,N'-(2,6-diisopropilfenil)dihidroimidazolio (0,80 g, 1,9 mmol) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 27 (7,0 g, 18,6 mmol), y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el producto se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1), proporcionando 3,30 g (43 %) del compuesto del epígrafe en forma de un producto oleoso.

EM (IE): m/z 412 [M⁺+1]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,40 (s, 9H), 2,11-2,28 (m, 6H), 2,39-2,57 (m, 3H), 2,68-2,74 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,76 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,05-7,10 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H).

Ejemplo 29.

Preparación de Clorhidrato del ácido [4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2il]acético [Compuesto 58]

Se añadió una solución 4 mol/l de cloruro de hidrógeno-dioxano (10 ml, equivalente a 40 mmol de cloruro de hidrógeno) a una solución en dioxano (30 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 28 (2,21 g, 5,4 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 8 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y los cristales precipitados se recogieron por filtración, proporcionando 1,70 g (81 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales que contenía 0,5 equivalentes de dioxano.

Ejemplo 30.

Preparación de {4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acetato de metilo

Se añadió 5-cloro-2-pentanona (2,4 ml, 20,9 mmol) a una solución en DMF (50 ml) de (4-piperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il)acetato de metilo (2,50 g, 7,0 mmol), carbonato de potasio anhidro (2,15 g, 15,6 mmol) y yoduro de potasio (1,41 g, 8,5 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió agua al residuo y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y los disolventes se eliminaron a continuación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:metanol = 19:1), proporcionando 2,40 g (78 %) del compuesto del epígrafe en forma de un producto oleoso.

EM (IE): m/z 439 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,63 (tt, J = 7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,17-2,33 (m, 5H), 2,36-2,47 (m, 3H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,61 y 3,65 (ABq, J = 15,7 Hz, 2H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H).

Ejemplo 31.

Preparación de ácido {4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético [Compuesto 170]

Se añadió una solución 2 mol/l de hidróxido de sodio acuoso (5 ml, equivalente a 10 mmol de hidróxido de sodio) a una solución en etanol (20 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 30 (2,40 g, 5,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación, a continuación se añadió agua al residuo y la solución acuosa se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 1,30 g (56 %) del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 32.

Preparación clorhidrato del ácido de 2-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-ilsulfanil]propiónico [Compuesto 190]

Se añadió una solución acuosa (10 ml) de hidróxido de sodio (0,82 g, 20,6 mol) a una solución en etanol (20 ml) de clorhidrato de 2-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof]azulen-6-ilsulfanil]propionato de metilo [Compuesto 189] (0,88 g, 1,8 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, el residuo se disolvió a continuación en agua. La solución se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, y los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 0,67 g (72 %) del compuesto del epígrafe en forma de cristales.

Ejemplo 33. (Únicamente como referencia)

Preparación de 4-(2-bromo-9,10-dihidro-1-tia-benzof]azulen-4-iliden)piperidin-1-carboxilato de etilo

Se añadió clorocarbonato de etilo (32 ml, 336 mmol) a una solución en tolueno (200 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (21,0 g, 56 mmol), y la mezcla se mantuvo a reflujo con calentamiento durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar al aire, y se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio para permitir la separación de una fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, los disolventes se eliminaron a continuación por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 19:1), proporcionando 15,0 g (62 %) del compuesto del epígrafe en forma de un producto oleoso.

EM (IE): m/z 433 [M⁺+2], 431 [M⁺]. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,10,2,23 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,68-2,83 (m, 2H), 2,92-3,26 (m, 4H), 3,52-3,78 (m, 2H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,02-7,13 (m, 1H), 7,16-7,36 (m, 3H).

Ejemplo 34.

Preparación de 4-[2-(2-etoxicarbonilvinil)-9,10-dihidro-1-tiabenzof]azulen-4-iliden)piperidin-1-carboxilato de etilo

Se añadieron acrilato de etilo (18,5 ml, 170 mmol), trietilamina (24 ml, 170 mmol), acetato de paladio (0,3 g, 1,3 mmol), y tri(o-toluil) fosfina (2,0 g, 6,6 mmol) a una solución en DMF (50 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 33 (8,80 g, 17,0 mmol) en una corriente de gas argón, y la mezcla se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar al aire, a continuación se añadió agua a la mezcla de reacción, el producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1), proporcionando 6,1 g (79 %) del compuesto del epígrafe en forma de un producto oleoso.

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ: 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,96-3,14 (m, 1H), 3,20-3,32 (m, 3H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,06 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 15,7 Hz, 1H).

Ejemplo 35.

Preparación de 4-[2-(2-etoxicarboniletíl)-1-tiabenzof]azulen-4-iliden)piperidin-1-carboxilato de t-butilo

Se añadió una solución al 30 % de bromuro de hidrógeno-ácido acético (3,8 ml, equivalente a 67,5 mmol de bromuro de hidrógeno) a una solución en ácido acético (50 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 34 (6,10 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar al aire hasta temperatura ambiente, el residuo obtenido eliminando por destilación los disolventes de la mezcla a presión reducida se disolvió en etanol (50 ml), se añadió a la solución una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido de sodio (14 ml, equivalente a 28 mmol de hidróxido de sodio) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación, a continuación se añadió agua al residuo, la solución acuosa se ajustó a un pH de 7 con ácido clorhídrico diluido y el producto se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida, se añadió a continuación dicarbonato de di-t-butilo (3,0 g, 13,7 mmol) a una solución en diclorometano (50 ml) del residuo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla, se dejó separar la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida. Se añadió hidrogenocarbonato de potasio (4,0 g, 40,5 mmol) y yoduro de etilo (1,1 ml, 13,5 mmol) a una solución en DMF (50 ml) del residuo, y la mezcla se agitó

durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 19:1), proporcionando 2,9 g (45 %) del compuesto del epígrafe en forma de un producto oleoso.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,84-3,01 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,56-3,70 (m, 2H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,76 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H).

Ejemplo 36.

Preparación de 3-(4-piperidin-4-iliden-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)propionato de etilo

Se añadió cloruro de hidrógeno-dioxano (7,5 ml, equivalente a 30 mmol de cloruro de hidrógeno) a una solución en dioxano (30 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 35 (2,9 g, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo-metanol = 19:1), proporcionando 2,0 g (88 %) del compuesto del epígrafe en forma de un producto oleoso.

RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,82-1,89 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,44-2,58 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,02 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 37.

Preparación de ácido 3-(4-piperidin-4-iliden-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)propiónico [Compuesto 209]

Se añadió una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido de sodio (10 ml, equivalente a 20 mmol de hidróxido de sodio) a una solución en etanol (30 ml) del compuesto obtenido en el Ejemplo 36 (2,0 g, 5,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se eliminaron por destilación, se añadió a continuación agua al residuo y la mezcla se ajustó hasta un pH de 7 con ácido clorhídrico diluido. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron, proporcionando 1,1 g (59 %) del compuesto del epígrafe.

Se prepararon compuestos de la presente invención distintos de los citados antes de la misma forma de acuerdo con los procedimientos generales de producción citados antes y los procedimientos descritos en los Ejemplos, usando un material de partida apropiado en lugar del material de partida inicial de los Ejemplos. Los datos de las propiedades para los compuestos de la presente invención así obtenidos se muestran en las Tablas 1 a 17.

[Tabla 1]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 1	P.f. 138 °C (desc.). EM (IE): m/z 321 [M^+]. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,92-2,85 (m, 13H), 3,18-3,21 (m, 1H), 3,35-3,37 (m, 1H), 7,02-7,58 (m, 5H).
Compuesto 2	P.f. 164°-168 °C. EM (IE): m/z 375 [$\text{M}^+ + 2$], 373 [M^+]. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,99-3,17 (m, 15H), 6,85 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H).
Compuesto 3	P.f. 135°-137 °C. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,24-1,27 (m, 3H), 1,91-2,85 (m, 13H), 3,23-3,38 (m, 2H), 4,20-4,28 (m, 2H), 7,03-7,41 (m, 5H).
Compuesto 4	P.f. 212 °C (desc.). EM (IE): m/z 340 [M^+]. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,21-2,85 (m, 12H), 3,17-3,39 (m, 3H), 7,03-7,31 (m, 5H).
Compuesto 5	P.f. 243 °C (desc.). EM (IE): m/z 339 [M^+]. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,61-3,40 (m, 15H), 7,09-7,40 (m, 5H), 10,42-10,98 (ancho, 1H), 12,78-13,08 (ancho, 1H).
Compuesto 6	P.f. 229 °C (desc.). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,99-3,19 (m, 15H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,01-7,31 (m, 5H), 7,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H).
Compuesto 7	P.f. 252 °C (desc.). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 2,38-2,85 (m, 13H), 3,20-3,45 (m, 2H), 6,01 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,04-7,34 (m, 5H), 7,65 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 11,00 (s ancho, 1H), 12,33 (s ancho, 1H).
Compuesto 8	P.f. 153 °C (desc.). EM (IE): m/z 373 [$\text{M}^+ + 1$]. RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ : 1,89-2,55 (m, 11H), 6,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H).

ES 2 527 588 T3

Compuesto 9	P.f. 190°-193 °C. EM (IE): m/z 320 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,00-2,89 (m, 13H), 3,16-3,19 (m, 2H), 7,04-7,33 (m, 4H), 7,61 (s, 1H).
Compuesto 10	P.f. 230 °C (desc.). EM (IE): m/z 410 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,44 (s, 9H), 2,01-3,17 (m, 15H), 6,10 (s, 1H), 6,96-7,26 (m, 4H), 10,20-10,23 (m, 1H).
Compuesto 11	P.f. 223 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,00-3,17 (m, 18), 6,21 (s, 1H), 6,97-7,27 (m, 4H), 10,94 (s, 1H).
Compuesto 12	P.f. 239 °C (desc.). EM (IE): m/z 324 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,33-3,61 (m, 15H), 4,01-4,21 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,05-7,33 (m, 4H), 8,29-8,34 (m, 3H), 11,01-11,12 (m, 1H).
Compuesto 13	P.f. 185 °C (desc.). EM (IE): m/z 366 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,04-3,28 (m, 18H), 4,40-4,53 (m, 2H), 5,74 (s ancho, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,01-7,26 (m, 4H).
Compuesto 14	P.f. 156 °C (desc.). EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,98-3,18 (m, 15H), 5,94-6,00 (m, 3H), 6,95-7,26 (m, 4H), 9,30 (s ancho, 1H).

[Tabla 2]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 15	P.f. 225 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,08-3,37 (m, 15H), 6,00 (d, J Hz, 1H), 6,95-7,31 (m, 5H), 7,58 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 11,85-12,47. (ancho, 1H).
Compuesto 16	P.f. 215 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,43 (s, 9H), 1,95-3,20 (m, 15H), 6,20 (s, 1H), 6,97-7,27 (m, 4H), 10,13 (s ancho, 1H).
Compuesto 17	P.f. 225 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,98-2,80 (m, 16H), 3,12-3,21 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,98-7,28 (m, 4H), 10,89 (s, 1H).
Compuesto 18).	P.f. 115 °C (desc.). EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,93-3,21 (m, 15H), 5,96 (s ancho, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,96-7,27 (m, 4H), 9,4 (s ancho, 1H).
Compuesto 19	P.f. 230 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,27-3,38 (m, 15H), 4,09-4,10 (m, 2H), 6,97-7,33 (m, 5H), 8,40-8,51 (m, 3H), 10,92-11,12 (m, 1H).
Compuesto 20	P.f. 118 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,79-2,80 (m, 16H), 3,18-3,22 (2H), 4,22-4,30 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,97-7,28 (m, 4H), 8,32-8,33 (m, 1H).
Compuesto 21	P.f. 134°-136 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,01-2,79 (m, 13H), 3,15-3,18 (m, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,02-7,32 (m, 4H), 7,44 (s, 1H).
Compuesto 22	P.f. 93°-96 °C EM (IE): m/z 393[M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,99-3,19 (m, 15H), 4,14 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,09 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,01-7,31 (m, 5H), 7,63 (d, J = 16,1 Hz, 1H).
Compuesto 23	P.f. 138 °C (desc.). EM (IE): m/z 380 [M ⁺], RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,00-2,75 (m, 13H), 3,04-3,18 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,98-7,29 (m, 4H).
Compuesto 24	P.f. 174 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,08-2,79 (m, 13H), 3,04-3,17 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,98-7,29 (m, 4H).
Compuesto 25	P.f. 154°-156 °C. EM (IE): m/z 323 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,06-2,73 (m, 11H), 4,99 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,94-7,70 (m, 5H).
Compuesto 26	P.f. 208 °C (desc.). EM (IE): m/z 342 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,32-2,37 (m, 11H), 4,36 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,14-6,16 (m, 1H), 6,66-6,69 (m, 2H), 7,39-7,50 (m, 2H).
Compuesto 27	P.f. 111 °C (desc.). EM (IE): m/z 382 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-2,83 (m, 13H), 3,19-3,48 (m, 6H), 4,69-4,71 (m, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H).
Compuesto 28	P.f. 120 °C (desc.). EM (IE): m/z 426 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-3,58 (m, 23H), 4,79-4,92 (ancho, 2H), 7,02-7,03 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H).

[Tabla 3]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 29	P.f. 111 °C (desc.). EM (IE): m/z 426 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,82-2,85 (m, 18H), 3,25-3,44 (m, 4H), 4,20-4,26 (m, 2H), 4,44-4,46 (m, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,30-7,31 (m, 7,43 (s, 1H).
Compuesto 30	P.f. 106 °C (desc.). EM (IE): m/z 396 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,62-1,64 (m, 2H), 1,96-2,83 (m, 13H), 3,19-3,45 (m, 6H), 4,43-4,45 (m, 1H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 833-835 (m, 1H).
Compuesto 31	P.f. 220 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-2,83 (m, 13H), 3,22-3,29 (m, 2H), 6,99-7,00 (m, 1H), 7,16-7,31 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,87 (s ancho, 1H).
Compuesto 32	P.f. 244 °C (desc.). EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,94-2,84 (m, 13H), 3,19-3,42 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,27-7,29 (m, 1H).
Compuesto 33	P.f. 195 °C (desc.) EM (IE): m/z 450 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,33-1,37 (m, 2H), 1,46-1,47 (m, 4H), 1,96-2,83 (m, 17H), 3,19-3,44 (m, 4H), 6,89-7,00 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H).
Compuesto 34	P.f. 176 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,08-2,71 (m, 11H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,86-7,63 (m, 6H).
Compuesto 35	P.f. 193 °C (desc.). EM (IE): m/z 368 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,28-2,71 (m, 11H), 4,25 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,47-6,99 (m, 6H).
Compuesto 36	P.f. 179 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,12-2,74 (m, 11H), 4,15 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,09-7,29 (m, 5H), 7,66 (d, J = 16,1 Hz, 1H).
Compuesto 37	P.f. 229 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,12-2,74 (m, 11H), 4,80 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,09-7,29 (m, 5H), 7,60 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 12,14 (ancho, 1H).
Compuesto 38	P.f. 113 °C (desc.). EM (IE): m/z 396 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,94-(m, 15H), 3,23-3,40 (m, 7H), 6,89-7,00 (m, 1H), 7,23-7,30 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 8,45-8,46 (m, 1H).
Compuesto 39	P.f. 140 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-3,71 (m, 19H), 7,01-7,11 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,66-7,77 (m, 1H), 8,07-8,21 (m, 3H), 8,84-9,15 (m, 1H), 11,12 (s ancho, 1H).

[Tabla 4]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 40	P.f. 194 °C (desc.). EM (IE): m/z 368 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,03-2,85 (m, 13H), 3,20-3,44 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 11,63 (s ancho, 1H).
Compuesto 41	P.f. 136 °C (desc.). EM (IE): m/z 395 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,00-2,84 (m, 13H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,75 (dq, J = 16,4, 6,0 Hz, 2H), 7,00-7,01 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H).
Compuesto 42	P.f. 167 °C (desc.). EM (IE): m/z 410 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,05-2,86 (m, 13H), 3,22-3,34 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,90-4,01 (m, 2H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,86-8,88 (m, 1H).
Compuesto 43	P.f. 138 °C (desc.). EM (IE): m/z 408 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,89. 2,84 (m, 13H), 3,24-3,64 (m, 10H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,14-7,31 (m, 3H).
Compuesto 44	P.f. 246 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,25-1,28 (m, 3H), 2,42-3,63 (m, 11H), 4,24-4,28 (m, 2H), 4,88-4,91 (m, 1H), 5,45-5,48 (m, 1H), 7,12-7,57 (m, 5H), 10,99 (s ancho, 1H).
Compuesto 45	P.f. 209°-212 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-2,78 (m, 11H), 4,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 7,07-7,29 (m, 4H), 7,34 (s, 1H).
Compuesto 46	P.f. 180°-184 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,08-2,57 (m, 11H), 6,38 (d, J Hz, 1H), 7,02-7,43 (m, 6H), 7,57 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 12,19 (ancho, 1H).

ES 2 527 588 T3

Compuesto 47	P.f. 139°-141 °C. EM (IE): m/z 407 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,06-2,70 (m, 11H), 3,73 (d, J =13,6 Hz, 1H), 4,16-4,23 (m, 3H), 6,51 (d, J =15,9 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,79 (d, J =15,9 Hz, 1H).
Compuesto 48	P.f. 207 °C (desc.). EM (IE): m/z 379 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,12-2,75 (m, 11H), 3,72 (d, J =13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J =13,6 Hz, 1H), 6,41 (d, J =15,8 Hz, 1H), 7,18-7,39. (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,70 (d, J =15,8 Hz, 1H).
Compuesto 49	P.f. 138 °C (desc.). EM (IE): m/z 368 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,02-2,80 (m, 13H), 3,19-3,23 (m, 2H), 4,19 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,36 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,27-7,28 (m, 1H).
Compuesto 50	P.f. 138°-139 °C. EM (IE): m/z 381 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,00-2,71 (m, 11H), 3,77 (d, J =13,7 Hz, 1H), 4,24-4,36 (m, 3H), 7,21-7,40 (m, 4H), 7,89 (s, 1H).
Compuesto 51	P.f. 280°-283 °C. EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,07 (m, 1H), 3,70 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J =13,7 Hz, 1H),-7,21-7,40 (m, 5H).

[Tabla 5]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 52	P.f. 111°-113 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,02-3,43 (m, 19H), 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J =15,5 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,01-731 (m, 4H), 7,34 (d, J =15,5 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 53	P.f. 114 °C (desc.). EM (IE): m/z 385 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,13-2,72 (m, 11H), 3,23-3,45 (m, 4H), 4,70-4,74 (m, 1H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,07-7,29 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 839 (t, J = 5,7 Hz, 1H).
Compuesto 54	P.f. 264 °C (desc.). EM (IE): m/z 355 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,63 (m, 11H), 4,86 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,83-7,51 (m, 5H), 10,83-10,91 (ancho, 1H), 12,32 (s, 1H).
Compuesto 55	P.f. 105 °C (desc.). EM (IE): m/z 384 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,10-2,72 (m, 11H), 3,26-3,50 (m, 4H), 4,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,46 (d, J =14,9 Hz, 1H), 6,86-7,76 (m, 5H), 8,34 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 56	P.f. 206 °C (desc.). EM (IE): m/z 367 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,04-1,07 (m, 3H), 2,48-3,43 (m, 15H), 3,85-3,87 (m, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 7,02-732 (m, 4H), 10,78 (ancho, 1H), 12,55 (s ancho, 1H).
Compuesto 57	P.f. 179 °C (desc.). EM (IE): m/z 370 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,32-1,36 (m, 3H), 2,36-3,67 (m, 12H), 4,84-4,88 (m, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 6,84-7,51 (m, 5H), 10,63,10,76 (m, 1H), 12,31 (s ancho, 1H).
Compuesto 58	P.f. 149 °C (desc.). EM (IE): m/z 356 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,87 (m, 13H), 4,78-4,81 (m, 1H), 5,37-5,40 (m, 1H), 6,65-731 (m, 5H), 10,69 (s ancho, 1H), 12,60 (s ancho, 1H).
Compuesto 59	P.f.-244 °C (desc.). EM (IE): m/z 352 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,18-3,10 (m, 13H), 6,96-7,66 (m, 7H), 10,70 (ancho, 1H), 12,44 (s ancho, 1H) .
Compuesto 60	P.f. 212 °C (desc.). EM (IE): m/z 367 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,36 6,4 Hz, 3H), 2,50-3,45 (m, 15H), 3,82-3,85 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,03-732 (m, 4H), 10,74-11,01 (ancho, 1H) , 12,56 (s ancho, 1H) .
Compuesto 61	EM (IE): m/z 425 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,18 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 2,42,2,45 (m, 1H), 2,82-336 (m, 7H), 3,61-3,63 (m, 1H), 3,74-3,77 (m, 1H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,24 (q, J = 6,7 Hz, 2H), 7,04-7,05 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,45 (s, 1H).
Compuesto 62	P.f. 155°-159 °C. EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,09-2,92 (m, 11H), 3,26-3,37 (m, 2H), 4,26 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,40 (s, 1H).

[Tabla 6]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 63	EM (IE): m/z 396 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,95-3,39 (m, 19H), 3,49 (s, 2H), 4,66 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,97-6,99 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,27-7,28 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H).
Compuesto 64	P.f. 86 °C (desc.). EM (IE): m/z 413 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,25-1,28 (m, 3H), 2,18-3,58 (m, 16H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,81 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,78-7,42 (m, 5H), 7,88-7,97 (m, 1H).
Compuesto 65	P.f. 251 °C (desc.). EM (IE): m/z 381 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,45-1,46 (m, 6H), 1,99-3,23 (m, 15,10,6,58 (s, 1H), 6,99-7,29 (m, 4H).
Compuesto 66	P.f. 122 °C (desc.). EM (IE): m/z 411 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,16-2,71 (m, 11H), 3,22-3,24 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 4,74 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,85-7,09 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,35 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 8,03 (t, J = 5,5 Hz, 1H).
Compuesto 67	P.f. 198°-200 °C. EM (IE): m/z 382 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,01-3,45 (m, 19H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,30-8,32 (m, 1H).
Compuesto 68	P.f. 247°-250 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,42 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,20-2,73 (m, 11H), 4,84 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,80-7,43 (m, 5H).
Compuesto 69	P.f. 151 °C (desc.). EM (IE): m/z 396 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,45-3,70 (m, 22H), 4,43-4,48 (ancho, 1H), 7,05,7,33 (m, 5H), 10,75-11,04 (ancho, 1H).
Compuesto 70	P.f. 186°-188 °C. EM (IE): m/z 396 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,03 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,96-3,74 (m, 18H), 4,71 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,98-7,49 (m, 5H), 8,35-8,36 (m, 1H).
Compuesto 71	P.f. 226°-229 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,07-1,11 (m, 3H), 1,91-3,42 (m, 17H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,70 (dt, J = 21,9, 5,8 Hz, 1H), 6,97-7,52 (m, 5H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H).
Compuesto 72	P.f. 115 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-3,60 (m, 20H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 6,99-7,50 (m, 5H), 8,24-8,37 (m, 1H).
Compuesto 73	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,91-3,50 (m, 19H), 3,85-3,87 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 2H), 6,97-7,53 (m, 5H), 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H).
Compuesto 74	P.f. 112 °C (desc.). EM (IE): m/z 368 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,98-3,23 (m, 18H), 7,03-7,48 (m, 5H), 10,46 (s ancho, 1H).

[Tabla 7]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 75	P.f. 228 °C (desc.). EM (IE): m/z 382 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,95-3,20 (m, 15H), 4,10 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,97-7,28 (m, 4H), 10,35 (s ancho, 1H).
Compuesto 76	P.f. 143°-146 °C. EM (IE): m/z 396 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1-21-1,23 (m, 6H), 1,95-3,20 (m, 15H), 4,82-4,87 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,97-7,28 (m, 4H), 10,31 (s ancho, 1H).
Compuesto 77	P.f. 191°-192 °C. EM (IE): m/z 384 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-3,50 (m, 17H), 4,44-4,56 (m, 2H), 6,99-7,50 (m, 5H), 8,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 78	P.f. 166 °C (desc.). EM (IE): m/z 354 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,02-3,33 (m, 5H), 7,00-7,30 (m, 5H), 9,06 (ancho, 1H), 11,11 (ancho, 1H).
Compuesto 79	P.f. 195°-197 °C. EM (IE): m/z 420 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-3,33 (m, 15H), 3,97-4,08 (m, 2H), 7,00-7,31 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 8,99-9,01 (m, 1H).
Compuesto 80	P.f. 220°-222 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,24-1,26 (m, 6H), 1,87-3,31 (m, 15H), 3,46 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,84 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,97-7,31 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H).
Compuesto 81	P.f. 188°-191 °C. EM (IE): m/z 470 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-3,33 (m, 15H), 3,99-4,18 (m, 2H), 7,00-7,31 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 8,98 (t, J = 6,2 Hz, 1H).
Compuesto 82	P.f. 175 °C (desc.). EM (IE): m/z 398 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,96-3,51 (m, 20H), 6,96-7,48 (m, 5H), 8,51-8,61 (m, 1H).

ES 2 527 588 T3

Compuesto 83	P.f. 110 °C (desc.). EM (IE): m/z 397 [M ⁺]. RMN de ¹ H(DMSO-d ₆) δ: 1,98-3,66 (m, 19H), 4,77 (s ancho, 1H), 4,96-5,02 (m, 2H), 7,02-7,53 (m, 5H).
Compuesto 84	P.f. 144°-146 °C EM (IE): m/z 382 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,00-3,39 (m, 18H), 3,72 (s, 3H), 7,03-7,31 (m, 4H), 7,48 (s, 1H).
Compuesto 85	P.f. 180°-183 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,86 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,95-3,35 (m, 17H), 6,99-7,30 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 8,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 86	P.f. 185°-187 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,98-3,33 (m, 15H), 3,79-3,87 (2H), 5,08 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 5,81-5,89 (m, 1H), 6,99-7,30 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H).
Compuesto 87	P.f. 194°-197 °C. EM (IE): m/z 367 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,12-2,76 (m, 11H), 3,65 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 4,19 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,16-7,37 (m, 4H).
Compuesto 88	P.f. 160 °C (desc.). EM (IE): m/z 397 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,18 (m, 3H), 2,23-4,05 (m, 14H), 7,04-7,32 (m, 5H).

[Tabla 8]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 89	P.f. >280 °C. EM (IE): m/z 337 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,10-2,59 (m, 11H), 7,02 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,15-7,41 (m, 4H), 7,48 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H).
Compuesto 90	EM (IE): m/z 395 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,24-1,28 (m, 3H), 2,00-4,26 (m, 17H), 7,05-7,45 (m, 5H).
Compuesto 91	P.f. 176 °C (desc.). EM (IE): m/z 367 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,94-3,93 (m, 15H), 7,05-7,45 (m, 5H).
Compuesto 92	P.f. 169°-173 °C. EM (IE): m/z 425 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,23-1,27 (m, 3H), 2,10-3,38 (m, 16H), 4,21,4,28 (m, 2H), 7,03,7,44 (m, 5H).
Compuesto 93	P.f. 136°-140 °C. EM (IE): m/z 367 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,99-3,17 (m, 19H), 6,45 (s, 1H), 6,97-7,27 (m, 4H).
Compuesto 94	P.f. 119 °C (desc.). EM (IE): m/z 378 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,14-3,46 (m, 16H), 7,03-7,35 (m, 5H).
Compuesto 95	P.f. 109°-111 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,94-2,95 (m, 13H), 3,27-3,36 (m, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,81-6,82 (m, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H).
Compuesto 96	P.f. >280 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,16-2,93 (m, 13H), 3,28-3,35 (m, 2H), 6,81-6,82 (m, 1H), 7,30-7,31 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H), 7,57-7,58 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H).
Compuesto 97	P.f. 88°-92 °C. EM (IE): m/z 395 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,94-3,21 (m, 19H), 4,04 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,96-7,28 (m, 4H).
Compuesto 98	P.f. 207°-212 °C. EM (IE): m/z 367 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,95-3,22 (m, 19H), 6,45 (s, 1H), 6,97-7,28 (m, 4H).
Compuesto 99	P.f. 109 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,26-1,47 (m, 6H), 2,37-5,43 (m, 27H), 6,81-7,50 (m, 5H), 10,84-10,92 (m, 1H).
Compuesto 100	P.f. 98 °C (desc.). EM (IE): m/z 370 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,30-3,33 (m, 15H), 4,82 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,80-6,81 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,02 -7,14 (m, 2H), 7,46-7,47 (m, 1H).
Compuesto 101	P.f. >280 °C. EM (IE): m/z 464 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,24-1,28 1,87-3,57 (m, 26H), 4,23-4,29 (m, 2H), 7,07-7,52 (m, 5H), 10,94-11,34 (m, 2H).
Compuesto 102	P.f. 161 °C (desc.). EM (IE): m/z 436 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,83-3,25 (m, 26H), 6,99-7,30 (m, 5H).
Compuesto 103	P.f. 185 °C (desc.). EM (IE): m/z 381 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,21 = 7,3 Hz, 3H), 1,25-1,31 (m, 3H), 2,25-3,65 (m, 14H), 4,22-4,27 (m, 2H), 7,07-7,52 (m, 5H), 10,42 (ancho, 1H).

[Tabla 9]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 104	P.f. 197°-200 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,93-2,81 (m, 13H), 3,19-3,32 (m, 2H), 4,42-4,43 (m, 2H), 5,06 (ancho, 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,96-6,97 (m, 1H), 7,10-7,11 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H).
Compuesto 105	P.f. 123°-125 °C. EM (IE): m/z 398 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,07-3,50 (m, 16H), 4,22-4,26 (m, 2H), 4,37 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,02-7,31 (m, 4H), 7,41 (s, 1H).
Compuesto 106	P.f. 123 °C (desc.). EM (IE): m/z 381 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,46-3,65 (m, 17H), 4,06 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,83-7,39 (m, 5H).
Compuesto 107	P.f. 252 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,32-3,72 (m, 16H), 5,33 (s, 1H), 7,08-7,42 (m, 5H), 10,05 (ancho, 1H), 13,02 (s ancho, 1H).
Compuesto 108	P.f. >280 °C. EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,17-1,35 (m, 3H), 2,30-3,57 (m, 14H), 7,09-7,43 (m, 5H), 10,30-10,43 (ancho, 1H), 13,01 (s ancho, 1H).
Compuesto 109	P.f. 123°-124 °C. EM (IE): m/z 555 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,77-3,37 (m, 18H), 4,21-4,28 (m, 2H), 7,00-7,30 (m, 4H), 7,38 (s, 1H), 7,53-7,91 (m, 4H).
Compuesto 110	P.f. 85°-89 °C. EM (IE): m/z 484 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,18-1,23 (m, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,36-3,82 (m, 16H), 4,11-4,27 (m, 6H), 7,06-7,50 (m, 5H), 10,42 (s ancho, 1H).
Compuesto 111	P.f. 135 °C (desc.). EM (IE): m/z 456 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,28-3,39 (m, 14H), 3,67 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,22-4,26 (m, 2H), 7,07-7,32 (m, 4H), 7,46 (s, 1H).
Compuesto 112	P.f. 157°-159 °C. EM (IE): m/z 321 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,97-2,86 (m, 13H), 3,26-3,30 (m, 2H), 5,09-5,11 (m, 1H), 5,36-5,39 (m, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 2H), 7,33-7,34 (m, 1H).
Compuesto 113	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,66-2,70 (m, 1H), 2,94-3,07 (m, 4H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,59-3,66 (m, 2H), 4,04-4,08 (m, 2H), 4,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 9,10 (s ancho, 1H), 9,32 (s ancho, 1H).
Compuesto 114	P.f. 202 °C (desc.) RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,20-2,94 (m, 8H), 3,38-3,47 (2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 1H).
Compuesto 115	P.f. 118°-120 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,30 (t, J = 7,1, 3H), 1,99-3,31 (m, 15H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,74-7,81 (m, 5H).
Compuesto 116	P.f. 199°-203 °C. EM (IE) m/z 370 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,78 (m, 16H), 4,98-5,04 (m, 1H), 5,53-5,62 (m, 1H), 6,95-7,13 (m, 4H), 7,48-7,56 (m, 1H), 10,64-10,74 (m, 1H).

[Tabla 10]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 117	P.f. 240°-245 °C. EM (IE): m/z 356 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,13-2,58 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 2H), 4,97 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,42-7,43 (m, 1H).
Compuesto 118	P.f. 156°-158 °C. EM (IE): m/z 400 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: (m, 17H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,31-5,46 (m, 2H), 6,84-7,18 (m, 4H), 7,48-7,52 (m, 1H), 10,28,10,41 (m, 1H).
Compuesto 119	P.f. 242 °C (desc.). EM (IE): m/z 386 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-2,71 (m, 10H), 3,49-3,51 (m, 4H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 120	P.f. 174 °C (desc.). EM (IE): m/z 397 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,41-1,48 (m, 5H), 2,16-2,83 (m, 12H), 3,30-3,40 (m, 4H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,29-7,30 (m, 2H).
Compuesto 121	P.f. 258 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,18,3,24 (m, 15H), 6,74-7,79 (m, 5H).
Compuesto 122	EM (IE): m/z 371 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-2,70 (m, 12H), 3,48-3,57 (m, 4H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,56-4,58 (m, 1H), 4,78-5,40 (m, 2H), 6,77-7,41 (m, 5H).

Compuesto 123	P.f. 174°-177 °C. EM (IE): m/z 397 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,76-1,80 (m, 2H), 2,27-3,70 (m, 18H), 4,82-4,86 (m, 1H), 5,40-5,44 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,48-7,50 (m, 1H), 11,00-11,08 (m, 1H).
Compuesto 124	P.f. 114°-118 °C. EM (IE): m/z 383 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,72-1,77 (m, 2H), 2,18-2,72 (m, 15H), 4,81 (d, J =15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,89-7,07 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 1H).
Compuesto 125	P.f. 238 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 231-2,72 (m, 12H), 3:50-3,55 (m, 2H), 4,83 (d, J =15,1 Hz, 1H), 5,41 (d, J =15,1 Hz, 1H), 6,79-6,80 (m, 1H), 7,00-7,14 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H).
Compuesto 126	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,65-2,71 (m, 1H), 2,92-3,07 (m, 4H), 3,22-3,37 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 4,85 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 9,15. (s ancho, 1H), 9,39 (s ancho, 1H).
Compuesto 127	P.f. 227°-231 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,17-1,32 (m, 3H), 2,35-3,66 (m, 15H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,52-10,76 (m, 1H).
Compuesto 128	P.f. 255°-259 °C. EM (IE): m/z 369 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,25-2,71 (m, 10H), 3,49-5,01 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J =15,4 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 7,41,7,42 (m, 1H).

[Tabla 11]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 129	P.f. 221°-224 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,87-0,96 (m, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 2,35-3,66 (m, 15H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 7,05-7,19 (m, 3H), 7,49-7,52 (m, 1H), 10,51-10,73 (m, 1H).
Compuesto 130	P.f. 203°-206 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,41-1,47 (m, 2H), 2,24-2,71 (m, 10H), 3,51-3,55 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 131	P.f. 236 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,23-1,34 (m, 6H), 2,42-3,66 (m, 14H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,40-5,47 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,05. 7,18 (m, 3H), 7,49-7,52 (m, 1H), 10,21-10,48 (m, 1H).
Compuesto 132	P.f. 249°-253 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,96-0,98 (m, 6H), 2,24-2,74 (m, 9H), 3,51-3,54 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J =15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 133	P.f. 223 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,87-0,96 (m, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,64-1,69 (m, 2H), 2,30-3,48 (m, 14H), 4,24-4,31 (m, 2H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,19-7,35 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 1H), 10,43-10,49 (m, 1H).
Compuesto 134	P.f. > 280 °C, RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,88-0,94 (m, 3H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,30-4,02 (m, 14H), 7,07-7,41 (m, 5H), 10,47-10,58 (m, 1H), 13,03 (s ancho, 1H).
Compuesto 135	P.f. 208°-210 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,77-1,81 (m, 2H), 2,27-231 (m, 2H), 2,50-2,67 (m, 4H), 2,94-332 (m, 6H), 3,56 (s, 3H), 4,83 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,98-7,11 (m, 3H), 7,48-7,49 (m, 1H), 9,05-9,37 (m, 2H).
Compuesto 136	P.f. 243 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,75-1,78 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 2,49-2,67 (m, 4H), 2,93-332 (m, 6H), 4,83 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,81-6,83 (m, 18), 6,98-7,12 (m, 3H), 7,48-7,49 (m, 1H), 8,97-9,13 (m, 2H), 12,01-12,12 (m, 1H).
Compuesto 137	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,82-0,90 (m, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,68-3,23 (m, 8H), 3,64 (s, 2H), 3,92-4,02 (m, 2H), 4,84 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,43 (d, J =15,5 Hz, 1H), 6,83-7,50 (m, 5H), 9,07-9,36 (m, 2H).
Compuesto 138	P.f. 148°-151 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,82-1,99 (m, 2H), 2,36-3,75 (m, 19H), 4,76-4,88 (m, 2H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,21-10,43 (m, 1H).
Compuesto 139	P.f. 229 °C (desc.). EM (IE): m/z 399 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,57-1,60 (m, 2H), 2,22-2,70 (m, 10H), 3,42-3,51 (m, 4H), 4,82 (d, J =15,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,99,7,12 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H).

[Tabla 12]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 140	P.f. 144°-145 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,16-1,19 (m, 3H), 2,36-3,63 (m, 13H), 4,02-4,4,08 (m, 2H), 4,85-4,88 (m, 1H), 5,42-5,46 (m, 1H), 6,84-6,85 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,56-10,21 (m, 1H).
Compuesto 141	P.f. 214°-216 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,15-1,32 (m, 3H), 1,77-1,81 (m, 2H), 2,28-3,70 (m, 17H), 4,81-4,86 (m, 1H), 5,38-4,55 (m, 1H), 6,81-7,11 (m, 4H), 7,49-7,50 (m, 1H), 10,51-10,69 (m, 1H).
Compuesto 142	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,00-1,04 (m, 3H), 1,73-1,77 (m, 2H), 2,17-2,73 (m, 14H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,90-7,07 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 143	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,09 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,51-3,31 (m, 8H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,90-6,91 (m, 1H), 7,08-7,10 (m, 1H), 7,49-7,65 (m, 4H), 9,07-9,24 (m, 2H).
Compuesto 144	P.f. 217 °C (desc.). EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,26-2,94 (m, 9H), 4,90 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,39-6,43 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,36-7,55 (m, 4H).
Compuesto 145	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,42-3,27 (m, 12H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,09 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,07-7,33 (m, 5H), 7,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 9,03-9,08 (ancho, 1H).
Compuesto 146	P.f. 264 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,07-2,44 (m, 5H), 2,57-2,92 (m, 5H), 3,21-3,47 (m, 2H), 5,94-5,97 (m, 1H), 6,83-7,30 (m, 6H).
Compuesto 147	P.f. 191°-193 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,15 (t, J = 7,1, 3H), 1,99-3,31 (m, 17H), 4,08 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,74-7,40 (m, 5H), 10,83 (s ancho, 1H).
Compuesto 148	P.f. 171°-174 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,64-3,49 (m, 17H), 6,77-7,40 (m, 5H), 10,74 (s ancho, 1H), 12,27 (s ancho, 1H).
Compuesto 149	P.f. 250 °C (desc.). EM (IE): m/z 395[M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,22-1,34 (m, 9H), 230-3,57 (m, 13H), 4,22-4,27 (m, 2H), 7,06-7,61 (m, 5H), 10,36 (m, 1H).
Compuesto 150	P.f. > 280 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,94-0,96 (m, 6H), 2,13-3,23 (m, 13H), 6,95-7,28 (m, 5H).
Compuesto 151	P.f. 149 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,99-3,29 (m, 15H), 3,48 (s, 2H), 6,76-7,27 (m, 5H).
Compuesto 152	P.f. 186 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49-1,51 (m, 6H), 2,30-3,30 (m, 13H), 4,05 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,61-6,64 (m, 1H), 7,04-7,31 (m, 4H), 8,87-9,02 (m, 2H).

[Tabla 13]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 153	P.f. > 280 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,48 (s, 6H), 2,31-3,30 (m, 12H), 6,61-6,64 (m, 1H), 7,04-7,31 (m, 4H), 8,95-9,06 (m, 2H), 12,52 (s ancho, 1H).
Compuesto 154	P.f. 247 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,13-1,31 (m, 6H), 1,50 (s, 6H), 2,26-3,58 (m, 14H), 4,03-4,07 (m, 2H), 6,64-6,65 (m, 1H), 7,02-7,32 (m, 4H), 10,32-10,86 (m, 1H).
Compuesto 155	P.f. 255 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,95-1,01 (m, 3H), 1,45-1,51 (m, 6H), 2,08-3,23 (m, 14H), 6,58-7,24 (m, 5H).
Compuesto 156	P.f. 164°-166 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,76-1,80 (m, 2H), 2,27-3,70 (m, 18H), 4,82-4,86 (m, 1H), 5,40-5,44 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,48-7,50 (m, 1H), 11,00-11,08 (m, 1H).
Compuesto 157	P.f. 121°-123 °C. EM (IE): m/z 397 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,47-1,53 (m, 4H), 2,14-2,55 (m, 15H), 4,80 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,89-7,07 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 1H).
Compuesto 158	P.f. 114°-117 °C. EM (IE): m/z 407 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,99-3,29 (m, 14H), 4,12-4,16 (m, 2H), 6,05 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,01-7,02 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,72 (d, J = 15,7 Hz, 1H).

ES 2 527 588 T3

Compuesto 159	P.f. 223 °C (desc.). EM (IE): m/z 379 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,92-1,30 (m, 3H), 2,20-3,62 (m, 14H), 6,01 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 7,04-7,68 (m, 6H), 9,99-10,41 (m, 1H), 12,35 (s ancho, 1H).
Compuesto 160	P.f. 123°-124 °C. EM (IE): m/z 381 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,05-3,33 (m, 14H), 4,25-4,32 (m, 2H), 6,73-6,75 (m, 1H), 7,34-7,55 (m, 3H), 7,79-7,81 (m, 1H).
Compuesto 161	P.f. 219°-222 °C. EM (IE): m/z 353 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,02 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,18-3,32 (m, 14H), 6,74-6,75 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 3H), 7,77-7,79 (m, 1H).
Compuesto 162	P.f. 156°-158 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,47-1,53 (m, 3H), 2,16-2,87 (m, 17H), 4,80 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 1,5,4 Hz, 1H), 6,76-6,78 (m, 1H), 6,89-7,06 (m, 3H), 7,39-7,40 (m, 1H).
Compuesto 163	P.f. 233 °C (desc.). EM (IE): m/z 480 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,39-2,23 (m, 8H), 2,50-3,66 (m, 21H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,41-5,46 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,27-10,50 (m, 1H), 11,06-11-26 (m, 1H).
Compuesto 164	P.f. 123 °C (desc.). EM (IE): m/z 466 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,40-1,69 (m, 8H), 2,31-2,72 (m, 16H), 3,44-3,52 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H).

[Tabla 14]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 165	P.f. 200°-203 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,31-3,69 (m, 14H), 4,73-4,83 (m, 3H), 5,36-5,41 (m, 1H), 6,72-6,88 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,60-10,80 (m, 1H).
Compuesto 166	P.f. 262 °C (desc.). EM (IE): m/z 372 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,29-2,81 (m, 11H), 4,53 (s, 2H), 4,77 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,57-6,58 (m, 1H), 6,75-6,78 (m, 2H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H).
Compuesto 167	EM (IE): m/z 412 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,17-2,23 (m, 3H), 2,68-3,65 (m, 11H), 4,32-4,46 (m, 2H), 4,85-4,88 (m, 1H), 5,42-5,45 (m, 1H), 6,84-7,51 (m, 5H), 10,27-10,38 (m, 1H).
Compuesto 168	P.f. 183 °C (desc.). EM (IE): m/z 398 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,09 (s, 3H); 2,28-2,74 (m, 8H), 3,19 (s, 2H), 3,47-3,54 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H).
Compuesto 169	P.f. 183°-187 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,17-1,90 (m, 5H), 2,22-3,73 (17H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,82-7,50 (m, 5H), 10,33-10,50 (m, 1H).
Compuesto 170	P.f. 108 °C (desc.). EM (IE): m/z 425 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,61-1,64 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,23-2,70 (m, 14H), 3,50-3,51 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 171	P.f. 210°-212 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,60 (m, 11H), 3,60 (s, 3H), 3,81-3,93 (m, 2H), 4,87 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,85-7,53 (m, 5H), 10,67 (s ancho, 1H).
Compuesto 172	P.f. 143°-146 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,09-2,70 (m, 11H), 3,64-3,73 (m, 2H), 4,83 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,81-7,44 (m, 5H).
Compuesto 173	P.f. 216 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,18 (m, 3H), 2,25-3,75 (m, 17H), 4,07-4,15 (m, 2H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,85-7,51 (m, 5H), 10,70-10,95 (m, 1H).
Compuesto 174	EM (IE): m/z 441 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-2,73 (m, 10H), 3,06-3,11 (m, 2H), 3,59-3,67 (m, 5H), 4,83 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 7,00-7,14 (m, 3H), 7,42-7,43 (m, 1H).
Compuesto 175	P.f. 161°-164 °C. EM (IE): m/z 429 [M ⁺ +2]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-3,52 (m, 14H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,78,6,79 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 1H), 12,26 (ancho, 1H).
Compuesto 176	P.f. 116 °C (desc.). EM (IE): m/z 509 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,24-1,81 (m, 12H), 2,68-2,88 (m, 8H), 3,34-3,41 (m, 8H), 4,53-4,57 (m, 18), 6,77-7,57 (m, 6H), 10,91 (s ancho, 1H).

[Tabla 15]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 177	EM (IE): m/z 477 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,41-3,81 (m, 20H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,06-7,18 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 2H), 10,50-10,67 (m, 1H).
Compuesto 178	P.f. 163°-165 °C. EM (EI): m/z 462 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,28-3,55 (m, 17H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H).
Compuesto 179	P.f. 149 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,41 (s, 9H), 2,24-3,53 (m, 10H), 4,82-5,43 (m, 2H), 6,80-7,45 (m, 5H), 12,36 (s ancho, 1H).
Compuesto 180	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,24-1,79 (m, 13H), 2,49-3,21 (m, 8H), 3,69-3,75 (m, 2H), 4,83-5,46 (m, 2H), 6,62-7,50 (m, 6H), 9,28 (s ancho, 1H), 9,54 (s ancho, 1H).
Compuesto 181	P.f. 237 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,10-1,28 (m, 6H), 2,41-3,80 (m, 18H), 4,23-4,27 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,21-7,35 (m, 3H), 7,47-7,50 (m, 1H), 10,58-10,59 (m, 1H).
Compuesto 182	P.f. > 280 °C. EM (IE): m/z 397 (M ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,13 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 2,39-3,72 (m, 18H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,32-7-34 (m, 1H), 7,42 (s, 1H).
Compuesto 183	P.f. 126 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,38-1,78 (m, 6H), 2,50-3,62 (m, 19H), 4,85 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,84-7,51 (m, 5H), 10,35-10,67 (m, 1H), 10,99-11,10 (m, 1H).
Compuesto 184	P.f. 131 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,77-1,81 (m, 2H), 2,28-3,93 (m, 20H), 4,80-4,96 (m, 2H), 5,38-5,54 (m, 2H), 6,80-7,11 (m, 4H), 7,48-7,50 (m, 1H), 9,75-9,89 (m, 1H).
Compuesto 185	P.f. 130°-133 °C. EM (IE): m/z 443 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,74-1,75 (m, 2H), 2,17-2,70 (m, 17H), 3,61-6,62 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,90-7,07 (m, 3H), 7,40-7,41 (m, 1H).
Compuesto 186	P.f. 124 °C (desc.). EM (IE): m/z 467 [M ⁺ -1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,37-1,47 (m, 6H), 2,27-2,70 (m, 20H), 4,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,77-7,09 (m, 4H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 187	P.f. 152°-154 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,77-1,84 (m, 4H), 2,08-2,12 (m, 3H), 2,27-2,31 (m, 2H), 2,46-3,70 (m, 17H), 4,81-4,86 (m, 1H), 5,83-5,44 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 6,96-7,11 (m, 3H), 7,48-7,50 (m, 1H), 10,45-10,62 (m, 1H).
Compuesto 188	EM (IE): m/z 453 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,62-1,65 (m, 2H), 1,74-1,76 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,17-2,70 (m, 16H), 4,80 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,90-7,07 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 1H), 11,95-12,05 (ancho, 1H).

[Tabla 16]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 189	P.f. 242 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,38-1,42 (m, 6H), 2,43-3,56 (m, 14H), 4,93-4,96 (m, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 6,91-7,52 (m, 5H), 10,72 (s ancho, 1H).
Compuesto 190	P.f. 182°-185 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,35-1,39 (m, 6H), 2,37-3,55 (m, 11H), 4,92 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,90-7,52 (m, 5H), 10,88 (ancho, 1H), 12,59 (ancho, 1H).
Compuesto 191	P.f. 162 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,06-3,79 (m, 20H), 4,83-4,88 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,17-10,48 (m, 1H).
Compuesto 192	P.f. 166 °C (desc.). EM (IE): m/z 411 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,09-3,50 (m, 17H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,98-7,12 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 193	P.f. 113°-115 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,79-1,99 (m, 2H), 2,36-3,66 (m, 22H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,06-10,43 (m, 1H).
Compuesto 194	P.f. 181°-183 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,60-1,64 (m, 2H), 2,22-3,11 (m, 15H), 3,48-3,55 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,787-6,79 (m, 1H), 6,99-7,03 (m, 3H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H).

ES 2 527 588 T3

Compuesto 195	P.f. 102°-105 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,36-3,57 (m, 22H), 4,80-4,86 (1H), 5,40-5,44 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,01-7,15 (m, 3H), 7,37-7,51 (m, 2H), 9,88-10,51 (m, 1H).
Compuesto 196	P.f. 121 °C (desc.). EM (IE): m/z 477 [M ⁺ +1]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,27-3,39 (m, 19H), 4,79 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 15,41 Hz, 1H), 6,76-6,77 (m, 1H), 6,89-7,09 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H).
Compuesto 197	P.f. 208°-210 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,46-2,69 (m, 2H), 2,91-3,09 (m, 4H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,82 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,85-7,51 (m, 5H), 9,12-9,30 (m, 2H).
Compuesto 198	P.f. 221 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,93-3,66 (m, 22H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 10,14-10,32 (m, 1H).
Compuesto 199	P.f. 127 °C (desc.). EM (IE): m/z 429 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,67-1,71 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 2,22-2,70 (m, 14H), 3,48-3,55 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,98-7,13 (m, 3H), 7,41-7,42 (m, 1H).
Compuesto 200	P.f. 257 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,10-2,16 (m, 3H), 2,36-3,74 (m, 17H), 4,83-4,89 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 1H), 6,83-6,86 (m, 1H), 7,06-7,19 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 1H), 10,42-10,61 (m, 1H).

[Tabla 17]

Compuesto n.º	Propiedades
Compuesto 201	P.f. 204°-206 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,07 (s, 3H), 2,28-2,70 (m, 12H), 3,51-3,55 (m, 2H), 4,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,78-6,79 (m, 1H), 6,99-7,13 (m, 3H), 7,41-7,43 (m, 1H).
Compuesto 202	P.f. 193 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 0,90 (m, 3H), 1,35-1,39 (m, 6H), 1,66 (m, 2H), 2,50-3,39 (m, 10H), 4,92 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,89-7,51 (m, 5H), 10,45 (m, 1H), 12,51 (m, 1H).
Compuesto 203	P.f. 279 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,19-3,22 (m, 13H), 6,02 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,04-7,32 (m, 5H), 7,52 (d, J = 15,6 Hz, 1H).
Compuesto 204	P.f. 265 °C (desc.). EM (IE): m/z 373 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,13-2,79 (m, 11H), 3,69 (s, 2H), 4,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,89-7,16 (m, 3H).
Compuesto 205	P.f. 248 °C (desc.). EM (IE): m/z 389 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,13-2,79 (m, 11H), 3,70 (s, 2H), 4,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,36 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,09-7,31 (m, 3H).
Compuesto 206	P.f. 245 °C (desc.). EM (IE): m/z 417 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,06-1,48 (m, 6H), 2,12-3,38 (m, 11H), 4,74-4,79 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 1H), 6,52-6,65 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 1H).
Compuesto 207	P.f. 260°-262 °C. EM (IE): m/z 385 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,19-2,97 (m, 11H), 3,60-3,81 (m, 5H), 4,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,54-6,59 (m, 2H), 6,79-6,80 (m, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H).
Compuesto 208	P.f. 274°-275 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,20-2,79 (m, 14H), 3,67 (s, 2H), 4,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H).
Compuesto 209	P.f. 244 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,92-2,99 (m, 12H), 6,69 (s, 1H), 6,83 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,10-7,39 (m, 4H).
Compuesto 210	P.f. > 280 °C. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,92-2,86 (m, 13H), 6,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H).
Compuesto 211	P.f. 245 °C (desc.). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 2,18-3,26 (m, 13H), 6,73-6,75 (m, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,73-7,75 (m, 1H).
Compuesto 212	P.f. 141°-142 °C. EM (IE): m/z 375 [M ⁺ +2], 373 [M ⁺]. RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ: 1,90-2,79 (m, 13H), 3,18-3,22 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,98-7,30 (m, 4H).

Ejemplo 38.Experimento de unión al receptor de histamina H1 humano *in vitro*

5 Se transfectó plásmido del receptor de histamina H1 humano recombinante (preparado por Invitrogen) en células HEK293A con Lipofectamina 2000 (fabricada por Invitrogen). Se rastrearon células que expresan de forma estable el receptor de histamina H1 con Geneticina (fabricado por Invitrogen). Se continuó cultivando las células usando Medio Eagle Modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10 %, 0,1 mmol/l de solución de Aminoácidos no Esenciales MEM, 2 mmol/l de L-glutamina y 0,7 mg/ml de Geneticina en un incubador de CO₂ al 5 % a 37 °C. Las células que expresan de forma estable el receptor de histamina H1 humano se prepararon usando Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,5) (en lo sucesivo denominado tampón) que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 %, para obtener una concentración de 3x10⁶ células/ml, proporcionando una preparación de muestra. Se añadieron a cada uno de los pocillos de una placa de 96 pocillos cincuenta microlitros del tampón, 50 µl de una solución de sustancia de prueba en diversas concentraciones y 50 µl de solución de [³H]pirilamina (concentración final: 3 nmol/l) y se agitó, y se añadieron seguidamente 100 µl de la preparación de muestra de células a la misma (a una concentración de 3x10⁵ células/pocillo) para iniciar la reacción.

20 Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos, y luego se filtraron en una placa UniFilter GF/C (fabricada por Packard) sumergida en polietilénimina al 0,5 % usando un recolector celular (IH-110, fabricado por INNOTECH CORPORATION), para detener la reacción, y la placa se lavó con el tampón. Después de lavar, la placa se secó suficientemente y se añadieron a la misma 20 µl de un líquido de centelleo (MaxiLight, fabricado por Hidex) y se midieron los recuentos por minuto (cpm) con un lector de microplacas multietiqueta (Plate Chameleon II, fabricado por Hidex). La unión no específica se dio en cpm en un caso en que se añadieron 30 µmol/l de pirilamina. Los experimentos se llevaron a cabo a n = 3, y al menos se repitieron 3 veces.

25 En la Tabla 18 se muestra un ejemplo de los resultados. Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad muy potente en el experimento de unión al receptor de histamina H1 humano *in vitro*.

[Tabla 18]

Compuesto n.º	IC ₅₀ (nmol/l)	Compuesto n.º	IC ₅₀ (nmol/l)
Compuesto 10	88,5	Compuesto 118	23,6
Compuesto 15	26,8	Compuesto 121	94,7
Compuesto 20	15,2	Compuesto 122	13,4
Compuesto 23	3,5	Compuesto 123	3,12
Compuesto 27	52,8	Compuesto 124	46,7
Compuesto 31	16,4	Compuesto 127	8,20
Compuesto 38	70,8	Compuesto 129	22,7
Compuesto 40	52,1	Compuesto 130	78,4
Compuesto 44	19,2	Compuesto 131	32,3
Compuesto 47	29,3	Compuesto 133	17,0
Compuesto 49	32,5	Compuesto 138	26,0
Compuesto 50	16,9	Compuesto 140	10,1
Compuesto 57	70,1	Compuesto 141	6,77
Compuesto 58	69,3	Compuesto 142	90,9
Compuesto 60	59,1	Compuesto 145	68,6
Compuesto 63	42,0	Compuesto 147	4,04
Compuesto 64	48,6	Compuesto 151	93,6
Compuesto 70	93,3	Compuesto 154	25,6
Compuesto 71	62,0	Compuesto 156	9,66
Compuesto 74	70,9	Compuesto 157	90,5
Compuesto 75	74,8	Compuesto 158	47,0

Compuesto 77	37,8	Compuesto 160	5,58
Compuesto 78	65,1	Compuesto 163	90,8
Compuesto 79	28,2	Compuesto 165	11,8
Compuesto 80	69,9	Compuesto 169	8,32
Compuesto 84	38,4	Compuesto 171	4,16
Compuesto 85	27,5	Compuesto 172	22,2
Compuesto 86	21,2	Compuesto 173	1,26
Compuesto 94	69,0	Compuesto 174	11,0
Compuesto 95	14,9	Compuesto 176	72,7
Compuesto 97	16,9	Compuesto 177	7,12
Compuesto 103	35,4	Compuesto 181	13,0
Compuesto 104	4,8	Compuesto 187	8,76
Compuesto 105	50,2	Compuesto 191	4,72
Compuesto 106	7,04	Compuesto 193	13,1
Compuesto 110	23,4	Compuesto 195	11,7
Compuesto 112	1,94	Compuesto 197	80,9
Compuesto 115	16,6	Compuesto 198	0,59
Compuesto 116	3,95	Compuesto 200	7,83

Ejemplo 39.Reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina en la rata (Acción antihistaminica *in vivo*)

- 5 Se alimentó con antelación una rata macho SD (SPF) de 180 g de peso durante una semana o más con acceso a alimento sólido y a agua corriente *ad libitum*, en unas condiciones ambientales de temperatura de 22 °C, humedad de 55 % y una iluminación artificial de 12 horas al día (fase luminosa de 8 am a 8 pm), y se mantuvo en ayunas la rata durante una noche para su uso en el experimento. Se usaron diclorhidrato de histamina (en lo sucesivo denominado histamina) y azul de Evans disolviendo cada uno de ellos en solución salina tras su uso. Se disolvió una sustancia a
- 10 probar en agua para inyección o se suspendió en carboximetil celulosa de sodio al 0,5 %, y se administró a la rata por vía oral la solución o suspensión (volumen de dosis: 5 ml/kg de peso corporal). Después de 1 hora desde la administración, se inyectaron cada una de la solución salina fisiológica y la solución de histamina en dos ubicaciones (20 mg/0,05 ml/ubicación) en la parte lumbar de la rata de la cual se había cortado el pelo con una máquina cortapelos eléctrica mientras se anestesiaba con éter. Se inyectó por vía intravenosa una solución salina fisiológica que contenía
- 15 azul de Evans en la cola de la rata (1 ml/200 g de peso corporal) inmediatamente antes de la inyección intracutánea de la histamina.

Después de 30 minutos, se decapitó el animal, y se dejó desangrar hasta la muerte, y se retiró la piel para medir una cantidad de pigmento filtrado en la porción teñida de azul. La medida de la cantidad de pigmento filtrado se llevó a cabo

20 como sigue. Se cortaron las pieles del sitio de filtración del pigmento en dos localizaciones, se añadió a las mismas en un tubo de ensayo 1 ml de una solución acuosa 2 ml/l de hidróxido de potasio, y se dejó reposar el tubo de ensayo durante una noche a 37 °C para disolver. A continuación, se añadieron a la solución 6 ml de una solución 1:3 mezcla de 0,67 mol/l de ácido fosfórico y acetona, y la mezcla se removió vigorosamente durante 10 minutos. A continuación se filtró la mezcla y se midió la absorbancia del filtrado a 620 nm. La absorbancia obtenida de las dos localizaciones de

25 los sitios inyectados con solución salina fisiológica, como valor blanco, se usó para compensar. La cantidad de pigmento filtrado se calculó a partir de la curva de calibración de azul de Evans a 620 nm.

Un ejemplo de los resultados se muestra en la Tabla 19. El compuesto de la presente invención mostró una actividad antagonista muy potente en la reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por la histamina en la rata.

30

[Tabla 19]

Compuesto n.º	ED ₅₀ (mg/kg)	Compuesto n.º	ED ₅₀ (mg/kg)
Compuesto 4	0,69	Compuesto 140	Ca. 0,01

Compuesto 15	0,18	Compuesto 142	Ca. 0,3
Compuesto 26	0,059	Compuesto 145	0,29
Compuesto 27	1,63	Compuesto 151	< 0,1
Compuesto 35	0,28	Compuesto 152	1,49
Compuesto 48	0,68	Compuesto 153	2,61
Compuesto 49	Aprox.1	Compuesto 155	0,334
Compuesto 54	0,027	Compuesto 165	0,107
Compuesto 58	0,78	Compuesto 167	0,194
Compuesto 65	0,14	Compuesto 168	0,264
Compuesto 68	0,13	Compuesto 169	0,241
Compuesto 108	1,16	Compuesto 170	0,614
Compuesto 113	0,072	Compuesto 171	0,073
Compuesto 117	0,027	Compuesto 172	0,117
Compuesto 118	0,48	Compuesto 173	1,430
Compuesto 119	1,10	Compuesto 177	0,302
Compuesto 124	0,009	Compuesto 180	1,55
Compuesto 126	0,446	Compuesto 188	Ca. 0,3
Compuesto 127	Ca. 0,1	Compuesto 190	0,419
Compuesto 128	Ca. 0,1	Compuesto 191	0,597
Compuesto 129	0,088	Compuesto 192	0,312
Compuesto 130	0,044	Compuesto 197	0,190
Compuesto 131	Ca. 0,1	Compuesto 198	Ca. 0,3
Compuesto 132	0,17	Compuesto 199	Ca. 0,01
Compuesto 135	2,33	Compuesto 200	Ca. 0,3
Compuesto 137	0,24	Compuesto 209	0,42
Compuesto 138	0,47	Ketotifeno	0,54
Compuesto 139	2,24		

Ejemplo 40.

Contenido para ocupar el receptor H1 cerebral murino (*ex vivo*)

- 5 Se alimentó con antelación un ratón macho ICR de 6 semanas durante una semana o más permitiendo al ratón el acceso a alimento sólido y a agua corriente *ad libitum*, en unas condiciones ambientales de temperatura de 22 °C, humedad de 55 % y una iluminación artificial de 12 horas al día, y se mantuvo en ayunas el ratón durante una noche para su uso en el experimento. Se disolvió una sustancia a probar con agua para inyección o se suspendió en solución de carboximetil celulosa de sodio al 0,5 % y se administró la solución o suspensión por vía oral al ratón (volumen de dosis: 0,1 ml/10 g de peso corporal). Después de 1 hora desde la administración oral, se decapitó el ratón, y se extirpó rápidamente el cerebro completo, salvo el cerebelo y la médula oblongada. El tejido cerebral extirpado se homogeneizó con un Polytron (fabricado por Kinematica) en una solución salina tamponada con fosfato enfriada en hielo 50 mmol/l (pH 7,4, 100 mg/1,9 ml).
- 10
- 15 En un tubo de ensayo para reacción (TPX-Tubo) se añadieron 180 ml de homogeneizado de cerebro y 10 µl de solución de ³H-pirilamina (concentración final: 2 nmol/l) y 10 µl de una solución de pirilamina no marcada (concentración final: 200 µmol/l) o una solución salina tamponada con fosfato 50 mmol/l, y la mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y se añadieron seguidamente a la misma 2,0 ml de una solución salina tamponada con fosfato 50 mmol/l enfriada en hielo para detener la reacción. La mezcla de reacción se filtró con un filtro GF/B (fabricado por ADVANTEC), y el filtrado se colocó en un vial y se secó durante la noche a 60 °C. Después de
- 20 secar, se añadieron al producto 10 ml de un líquido de centelleo (AL-1, con base de tolueno, fabricado por DOJINDO

LABORATORIES), y se midió la desintegración por minuto (dpm) con un contador de centelleo líquido (fabricado por Packard, EEUU, TRI-CARB 2700TR) (5 minutos/vial).

- 5 Un ejemplo de los resultados se muestra en la Tabla 20. En este experimento, el compuesto de la presente invención requiere una elevada concentración para ocupar el receptor en el cerebro, mostrando que la transferencia en el cerebro es baja. Fue evidente a partir de los resultados que los compuestos de la presente invención muestran acción antihistamínica selectiva periférica sin sufrir transferencia en el cerebro, de modo que los compuestos pueden aliviar efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia.

10 [Tabla 20]

Compuesto n.º	ID ₅₀ (mg/kg)	Compuesto n.º	ID ₅₀ (mg/kg)
Compuesto 4	43,1	Compuesto 140	3,50
Compuesto 15	5,6	Compuesto 142	11,9
Compuesto 26	4,8	Compuesto 145	>200
Compuesto 27	55,1	Compuesto 151	6,36
Compuesto 35	28,4	Compuesto 152	199,34
Compuesto 48	95,5	Compuesto 153	>200
Compuesto 49	33,9	Compuesto 155	66,6
Compuesto 54	9,3	Compuesto 165	23,0
Compuesto 58	205,2	Compuesto 167	35,1
Compuesto 65	19,5	Compuesto 168	10,4
Compuesto 68	14,6	Compuesto 169	12,5
Compuesto 108	110,5	Compuesto 170	70,3
Compuesto 113	98,7	Compuesto 171	29,6
Compuesto 117	4,2	Compuesto 172	28,0
Compuesto 118	24,3	Compuesto 173	87,1
Compuesto 119	74,5	Compuesto 177	124,6
Compuesto 124	3,2	Compuesto 180	>200
Compuesto 126	236,7	Compuesto 188	23,0
Compuesto 127	9,84	Compuesto 190	73,2
Compuesto 128	7,45	Compuesto 191	79,2
Compuesto 129	40,5	Compuesto 192	63,8
Compuesto 130	8,0	Compuesto 197	>200
Compuesto 131	9,20	Compuesto 198	22,1
Compuesto 132	37,5	Compuesto 199	4,5
Compuesto 135	>200	Compuesto 200	53,4
Compuesto 137	>200	Compuesto 209	>200
Compuesto 138	65,4	Ketotifeno	0,51
Compuesto 139	>200		

- 15 A partir de los resultados de los Ejemplos 39 y 40 citados antes, los valores obtenidos dividiendo la ID₅₀ (Tabla 20) de la prueba de unión al receptor cerebral por la ED₅₀ (Tabla 19) de la prueba de reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina se muestran en la Tabla 21. Al aumentar la ID₅₀ (Tabla 20) de la prueba de unión al receptor cerebral menor es la transferencia en el cerebro, es decir, menores son los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia; y al disminuir la ED₅₀ (Tabla 19) de la prueba de reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina, más potente es la acción antihistamínica. Por tanto, el valor

calculado por $ID_{50} + ED_{50}$ puede servir como un índice que muestre que cuando más alto es el valor calculado, más potente es la acción antihistamínica y menores son los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia. Como se muestra en la Tabla 21, el compuesto de la presente invención muestra valor elevado para un valor calculado por $ID_{50} + ED_{50}$, al compararlo con un antihistamínico ya existente, Ketotifeno. Por tanto, se puede decir que el compuesto de la presente invención posee propiedades deseadas como una composición farmacéutica, en especial como un ingrediente activo para antihistamínicos, que poseen una potente acción antihistamínica y menores efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia.

5

[Tabla 21]

10

Compuesto n.º	ID ₅₀ (mg/kg) / ED ₅₀ (mg/kg)	Compuesto n.º	ID ₅₀ (mg/kg) / ED ₅₀ (mg/kg)
Compuesto 4	62,5	Compuesto 140	350,0
Compuesto 15	31,1	Compuesto 142	39,7
Compuesto 26	81,4	Compuesto 145	>689,7
Compuesto 27	33,8	Compuesto 151	>63,6
Compuesto 35	101,4	Compuesto 152	133,8
Compuesto 48	140,4	Compuesto 153	>76,6
Compuesto 49	33,9	Compuesto 155	199,4
Compuesto 54	344,4	Compuesto 165	215,0
Compuesto 58	263,1	Compuesto 167	180,9
Compuesto 65	139,3	Compuesto 168	39,4
Compuesto 68	112,3	Compuesto 169	51,9
Compuesto 108	95,3	Compuesto 170	114,5
Compuesto 113	1370,8	Compuesto 171	405,5
Compuesto 117	155,6	Compuesto 172	239,3
Compuesto 118	50,6	Compuesto 173	60,9
Compuesto 119	67,7	Compuesto 177	412,6
Compuesto 124	355,6	Compuesto 180	>129,0
Compuesto 126	530,7	Compuesto 188	76,7
Compuesto 127	98,4	Compuesto 190	174,7
Compuesto 128	74,5	Compuesto 191	132,7
Compuesto 129	460,2	Compuesto 192	204,5
Compuesto 130	181,8	Compuesto 197	>1052,6
Compuesto 131	92,0	Compuesto 198	73,7
Compuesto 132	220,6	Compuesto 199	450,0
Compuesto 135	>85,8	Compuesto 200	178,0
Compuesto 137	>833,3	Compuesto 209	>476,2
Compuesto 138	139,1	Ketotifeno	0,9
Compuesto 139	>89,3		

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15

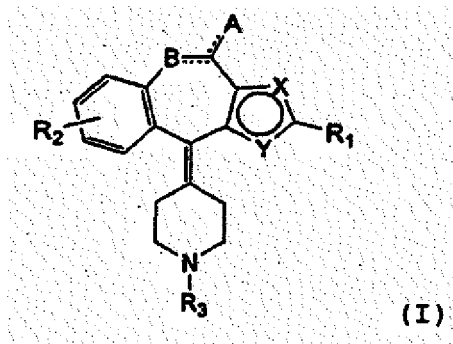
El derivado de piperidina de la presente invención tuvo una potente capacidad de unión al receptor de histamina H1 como se muestra en la Tabla 18, y mostró una potente actividad antagonista del receptor de histamina en la reacción de hiperpermeabilidad vascular inducida por histamina en la rata, como se muestra en la Tabla 19. Además, como es evidente por la Tabla 20, el derivado de piperidina muestra una baja transferencia en el cerebro, incluso en una prueba

de unión al receptor cerebral en la que se le administra a un ratón por vía oral, de modo que el derivado de piperidina de la presente invención es preferente al considerar el alivio de los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia. Como es evidente a partir de los valores de la Tabla 21 para evaluar conjuntamente esta actividad antagonista del receptor de histamina y la transferencia en el cerebro, el derivado de piperidina de la presente invención es una potente sustancia antagonista del receptor de histamina, y tiene menos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia; por tanto, el derivado de piperidina tiene propiedades adecuadas para un ingrediente activo de una composición farmacéutica, tal como un antihistamínico deseado, de modo que el derivado de piperidina es muy útil.

5
10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto, que es un derivado de piperidina de fórmula (I) o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que

- 10 R_1 está seleccionado de H, ciano, ureido, alqueno;
 ácido acrílico o un éster de alquilo o hidroxialquilamida del mismo;
 aminoalquilo opcionalmente sustituido con un alquilcarbonilo o aminocarbonilo;
 carbonilalquilo sustituido con un hidroxilo, alcoxi o hidroxialquilamino;
 carbonilo sustituido con un hidroxilo, morfolino, alcoxi, hidroxialquilaminoalcoxi o ciclohexiloxycarboniloxialcoxi;
- 15 carbonilamino sustituido con un alquilo o alcoxi; y
 aminocarbonilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi, alqueno y alquilo (opcionalmente sustituido con un halógeno, tiol, piperidino, amino, alcoxi, alcoxycarbonilo o aminocarbonilo, o con uno o dos grupos hidroxilo);
- 20 R_2 está seleccionado de H, ciano, alcoxi, halógeno;
 ácido acrílico o un éster de alquilo o hidroxialquilamida del mismo;
 alquilo sustituido con un hidroxilo o piperidino, carbonilalquilo sustituido con un hidroxilo, alcoxi (opcionalmente
 sustituido con un ciclohexiloxycarbonilo), piperidino o hidroxialquilamino;
 carbonilo sustituido con un hidroxilo, alcoxi o hidroxialquilamino;
- 25 carbonilalcoxi sustituido con un hidroxilo o alcoxi; y
 carbonilalquilsulfanilo sustituido con un hidroxilo o alcoxi;
- R_3 es H o un sustituyente seleccionado de
- 30 alquilo opcionalmente sustituido con un carboxilo, ciano, pirrolidilo, piperidino, alcoxi, alquilsulfanilo, o con uno o dos
 grupos hidroxilo;
 carbonilo sustituido con un alquilo o alcoxi;
 carbonilalcoxialquilo sustituido con un hidroxilo o alcoxi;
 carbonilalquilo sustituido con un alquilo, alcoxi o alquilfenilo; y
 aminoalquilo sustituido con un aminocarbonilo o alcanosulfonilo;
- 35 donde uno de R_1 y R_2 no es H;
- la línea discontinua representa un enlace sencillo o un enlace doble,
- 40 A no está sustituido o es oxo,
 B es C u O; y
 uno de X e Y es C y el otro es S;
- 45 con la condición de que si R_2 es halógeno o alcoxi, entonces R_1 no es H, A no está sustituido y B es O.
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A no está sustituido.
- 50 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que uno de R_1 y R_2 es H, y el otro es carbonilalquilo sustituido con un hidroxilo.
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R_2 es H.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R₁ es H.
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R₁ es H y R₂ es carbonilalquilsulfanilo sustituido con un hidroxilo.
- 5 7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que B es C.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en el que B es O.
- 9 El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que R₃ es H.
- 10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que R₃ es alquilo no sustituido.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que R₃ es alquilcarbonilalquilo.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el derivado de piperidina de fórmula (I) está seleccionado de
- ácido [4-((1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-2-il]acético,
 ácido {4-[1-(4-oxopentil)piperidin-4-iliden]-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-il}acético,
 ácido 2-metil-2-[4-(1-metilpiperidin-4-iliden)-4,10-dihidro-9-oxa-3-tiabenzof[f]azulen-6-ilsulfanil]propiónico, y
 20 ácido 3-(4-piperidin-4-iliden-4H-1-tiabenzof[f]azulen-2-il)propiónico.
13. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 25 14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para su uso en un procedimiento de tratamiento de al menos una enfermedad frente a la cual es eficaz un antihistamínico.
15. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de la reivindicación 14, en el que la enfermedad frente a la cual es eficaz un antihistamínico es al menos una seleccionada de asma bronquial, rinitis alérgica, polinosis, urticaria
 30 y dermatitis atópica.