

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 492**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 215/233** (2006.01)  
**A61K 31/4709** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2011 E 11754617 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2609091**

54 Título: **Compuestos farmacéuticamente activos como inhibidores AXL**

30 Prioridad:

**29.11.2010 US 344959 P**  
**28.08.2010 EP 10075374**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.03.2015**

73 Titular/es:

**LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (50.0%)**  
**Otto-Hahn-Strasse 15**  
**44227 Dortmund, DE y**  
**MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR**  
**FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.**  
**(50.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHULTZ-FADEMRECHT, CARSTEN;**  
**KLEBL, BERT;**  
**CHOIDAS, AXEL;**  
**KOCH, UWE;**  
**EICKHOFF, JAN;**  
**WOLF, ALEXANDER y**  
**ULLRICH, AXEL**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 530 492 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).

**Compuestos farmacéuticamente activos como inhibidores AXL****Descripción**

- 5 **[0001]** El presente invento trata de compuestos nuevos que son inhibidores del receptor Axl de la subfamilia tirosina quinasa que incluye Axl, Mer y Tyro3. Estos compuestos son adecuados para el tratamiento o prevención de trastornos asociados a, en combinación con o causados por la hiperfunción de un receptor de la familia Axl. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, como el cáncer, en especial cáncer metastásico.
- 10 **[0002]** Los receptores tirosina quinasa (RTKs) son receptores de la superficie celular que emiten señales a partir del entorno extracelular para controlar el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia de las células. La falta de regulación en la expresión de proteínas quinastas por medio de la eliminación de genes, se ha averiguado que la –mutación o –amplificación es importante para el inicio y –evolución de los tumores, como la proliferación, -supervivencia, - motilidad e –invasividad de las células cancerígenas, así como la angiogénesis tumoral y la resistencia a la quimioterapia. Debido a lo avanzado de los conocimientos sobre la relevancia de su papel, las proteínas quinastas son un objetivo importante para las nuevas terapias, especialmente para el cáncer (Hananhan et al., 2000; Blume-Jensen et al., 2001).
- 15 **[0003]** Axl es miembro de la familia TAM (Tyro-Axl-Mer) de los receptores de tirosina quinastas. Esta familia se caracteriza por un dominio extracelular, que consiste en dos dominios similares a la inmunoglobulina seguidos de dos dominios de fibronectina similares al tipo 3. La activación de la subfamilia Axl RTK se da por el ligando de la proteína afín, con una detención del crecimiento específico 6 (Gas6). La afinidad de Gas6 es mayor para Axl, seguida de Tyro3 y por último Mer, y por lo tanto activa las tres proteínas a grados variables. Gas6 pertenece a la familia dependiente de la vitamina K y muestra una secuencia de identidad del 43 % y la misma organización de dominio que la proteína S, una proteína en suero (Hafizi et al., 2006).
- 20 **[0004]** Axl se expresa de forma ubicua a niveles bajos y es detectable en varios órganos. El modelo de expresión de los otros dos miembros de la misma familia es diferente del de Axl. La expresión de Tyro3 se da fundamentalmente en el cerebro y el SNC (sistema nervioso central), mientras que la expresión de Mer se da casi exclusivamente en el linaje de células monocito (Rescigno et al. 1991, Mark et al., 1994, Graham et al., 1994).
- 25 **[0005]** Las RTKs de la familia TAM regulan una gran variedad de respuestas celulares, incluida la supervivencia, proliferación, migración y adhesión celular (Hafizi et al., 2006). Se ha demostrado que la señalización de receptores TAM regula la homeostasis vascular de músculo liso (Korshunov et al., 2007), la función plaquetaria, estabilización de trombos (Angelillo-Scherrer et al., 2001; Gould et al., 2005), y eritropoyesis (Angelillo-Scherrer et al., 2008). Además, los receptores TAM están implicados en el control de la supervivencia de células oligodendrogiales (Shankar et al., 2006) y la regulación de la función de los osteoclastos (Katagiri et al., 2001). Los receptores TAM juegan un papel principal en la inmunidad innata (Lemke et al., 2008) y en la inflamación (Sharif et al., 2006; Rothlin et al., 2007). La familia de los TAM promueve la fagocitosis de las células apoptóticas (Prasas et al., 2006) y estimula la diferenciación de las células asesinas naturales (Park et al., 2009; Caraux et al., 2006). La activación de Axl está unida a muchas vías de transducción de señal, incluidas las Akt, quinastas MAP, NF- $\kappa$ B, vías de transducción de señal STAT y otras (Hafizi et al., 2006).
- 35 **[0006]** Se observa un alto nivel de expresión de Axl en muchos tumores humanos (Berclaz et al., 2001; Craven et al., 1995; Shieh et al., 2005; Sun et al., 2004; Green et al., 2006; Ito et al., 1999) y se asocia con las fases y progresión de tumores de pacientes de cáncer (Gjerdrum et al., 2010; Sawabu et al., 2007; Green et al., 2006; Shieh et al., 2005; Sun et al., 2003).
- 40 **[0007]** Es objeto del presente invento proporcionar compuestos y/o sales aceptadas en farmacia que pueden usarse como agentes farmacológicos activos, especialmente para el tratamiento de enfermedades proliferativas de las células como el cáncer, así como compuestos que comprendan como mínimo uno de estos compuestos y/o sales aceptadas en farmacia como ingredientes farmacológicos activos.
- 45 **[0008]** Los compuestos del presente invento son inhibidores eficaces de los elementos RTK de la familia TAM y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con, asociados a y/o causados por la hiperfunción de los elementos RTK de la familia TAM, y por lo tanto tienen efecto sobre la supervivencia, proliferación, autofagia, homeostasis vascular de musculo liso, migración, adhesión, angiogénesis, agregación plaquetaria, estabilización de trombos, eritropoyesis, supervivencia de las células oligodendrogiales, función osteoclastica, inmunidad innata, inflamación, fagocitosis de células apoptóticas y/o la diferenciación de células asesinas naturales.
- 50 **[0009]** El invento proporciona inhibidores eficaces para la quinasa de receptor Axl que son adecuados para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos asociados con, en combinación con y/o causados por la hiperfunción de Axl, especialmente los trastornos de receptores Axl de tirosina quinasa inducida. Los compuestos del invento pueden inhibir la proliferación celular y, por lo tanto, son adecuados para el tratamiento y/o prevención de trastornos
- 55
- 60
- 65

hiperproliferativos de receptores Axl receptor de la tirosina quinasa, especialmente en el grupo que incluye el cáncer y las metástasis tumorales primarias. En una de las mejores representaciones del invento, los trastornos de receptores Axl inducidos por tirosina quinasa se asocian con una sobre-expresión y/o hiperactividad de los receptores de Axl de receptores de tirosina quinasa, por ejemplo, el aumento de la autofosforilación en comparación con los tejidos normales. Los trastornos pueden ser cáncer de mama, de colon, de próstata, de pulmón, gástrico, de ovario, de endometrio, renal, hepatocelular, de tiroides, uterino, de esófago, de células escamosas, leucemia, osteosarcoma, melanoma, glioblastoma y neuroblastoma. En una de las mejores representaciones, los trastornos están entre cáncer de mama, glioblastoma, cáncer renal, cáncer de pulmón de células no microlíticas (NSCLC), y melanoma. Los compuestos también son adecuados para la prevención y/o tratamiento de otros trastornos hiperproliferativos, especialmente en trastornos hiperproliferativos benignos como hiperplasia benigna de próstata.

**[0010]** Entre los ejemplos de trastornos asociados con, en combinación con y/o provocados por la hiperfunción de Hiperfunción de Axl se encuentran: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el sida, linfoma relacionado con el sida, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de conducto biliar, de vejiga, de huesos, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral, tumor atípico teratoide/rabdoide del sistema nervioso central, astrocitomas, craneofaringioma, ependimoblastoma, ependimoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, tumores parenquimales pineales de diferenciación intermedia, tumores y pineoblastoma primitivos supratentoriales, tumores cerebrales y de la médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, cáncer gastrointestinal, linfoma del sistema nervioso central (SNC), cáncer cervical, cordoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células t, micosis fungoides, síndrome de Sézary, cáncer endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, familia de tumores del sarcoma de Ewing, tumor de células extracraneales germinales, tumor de células extragonadales germinales, cáncer del conducto biliar extrahepático, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estomacal), tumor gastrointestinal carcinoide, tumor gastrointestinal estromal tumor (GIST, por sus siglas en inglés), tumor de células del estroma gastrointestinal, tumor de células extracraneales germinales, tumor de células extragonadales germinales, tumor de células germinales del ovario, tumor gestacional trofoblástico, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (de hígado), histiocitosis, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeal, melanoma intraocular, tumores de las células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de células renales, cáncer renal, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mieloide, leucemia crónica linfocítica, leucemia crónica mielógena, leucemia, cáncer de labios y cavidades orales, cáncer de hígado, cáncer pulmón, cáncer de pulmón de células no microlíticas, cáncer de pulmón de células microcíticas, linfoma relacionado con el sida, linfoma de Burkitt, (linfoma de células t cutáneas, linfoma de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, linfoma del sistema nervioso central primario, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno de huesos y osteosarcoma, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, melanoma intraocular (ojos), carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamocelular metastático con tumor primario oculto, cáncer de boca, síndromes múltiples de neoplasia endocrina, neoplasma múltiple de mieloma/plasma celular, síndromes mielodisplásicos, neoplasmas mielodisplásicos/mieloproliferativos, leucemia mielógena, leucemia mieloide, mieloma (múltiple), trastornos mieloproliferativos, cáncer de la cavidad nasal y de los senos paranasales, cáncer naseofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no-Hodgkin, cáncer de pulmón de células no microlíticas, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de huesos, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de bajo potencial de malignidad, cáncer pancreático, papilomatosis, cáncer paratiroidal, cáncer de pene, cáncer faríngeo, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de la pituitaria, mieloma de plasma celular neoplasmático/múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer en el embarazo y de mama, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de las células renales (riñón), cáncer de células transicionales, cáncer del tracto respiratorio, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivares, sarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, sarcoma uterino, cáncer de piel (no-melanoma), cáncer de piel melanoma, carcinoma de piel, cáncer de pulmón de células microcíticas, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso, cáncer de estómago (gástrico), tumores supratentoriales primitivos neuroectodermales, linfoma de células t, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y uretra, tumor trofoblástico, cáncer gestacional, cáncer de uretra y de la pelvis renal, cáncer de células transicionales, cáncer de uretra, cáncer uterino, cáncer de endometrio, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia Waldenström y tumor de Wilms.

**[0011]** Los trastornos de los receptores de Axl inducidos por la quinasa se eligen entre: adenocarcinoma, melanoma coroidal, leucemia aguda, neurinoma acústico, carcinoma pabellonar, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer pancreático, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer del cuerpo, síndrome CUP (carcinoma de origen primario desconocido), cáncer colorectal, cáncer de intestino delgado, pequeños tumores intestinales, cáncer de ovarios, carcinoma endometrial, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, tumores de cérvix, glioblastomas, ginecológicos de oído, de nariz y de garganta, neoplasias hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer de uretra, cáncer de piel, cáncer de la piel del testículo, tumores cerebrales (gliomas), metástasis cerebrales, cáncer de

testículo, tumor de hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer laríngeo, tumor de células germinales, cáncer de huesos, carcinoma colorectal, tumores de cabeza y cuello (tumores del oído, nariz y área de la garganta), carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral (cáncer en la zona de la boca y en los labios), cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis en el hígado, leucemia, tumor de párpado, cáncer de pulmón, 5 cáncer de nódulo linfático (Hodgkins/No-Hodgkins), linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos del tracto gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkins, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas no-Hodgkins, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y carcinomas osteoplásticos, osteosarcomas, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, 10 cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer faríngeo, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer esofágico, espinaliomas, linfoma de células T (micosis fungoides), timoma, carcinoma tubárico, tumores de ojos, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma uretotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.

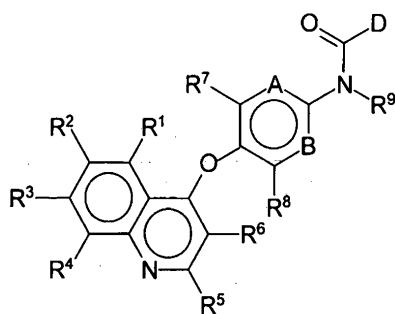
[0012] Los compuestos del presente invento son inhibidores eficaces de los RTK de la familia de los TAM. Los compuestos del invento son adecuados para su uso como agente farmacológico activo. Los compuestos del invento son adecuados para el tratamiento de trastornos asociados con, en combinación con y/o provocados por la hiperfunción de los RTK de la familia de los TAM. Los compuestos del invento son adecuados para el tratamiento y/o 20 prevención de los of trastornos de los receptores de Axl inducidos por tirosina.

[0013] Los compuestos del invento se usan en la fabricación de un medicamento o de un compuesto farmacéutico para el tratamiento de trastornos asociados a, en combinación con y/o provocados la hiperfunción de RTKs de la familia TAM. Los compuestos del invento también se utilizan en la fabricación de un medicamento o de un compuesto farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de receptores de Axl inducidos por 25 tirosina.

[0014] Los trastornos de receptores Axl inducidos por tirosina quinasa son trastornos provocados por, asociados a y/o en combinación con la hiperfunción de la quinasa de Axl. Los trastornos de receptores de Axl inducidos por 30 tirosina quinasa se seleccionan del grupo que comprende los trastornos hiperproliferativos. Los trastornos de receptores de Axl inducidos por tirosina quinasa se seleccionan del grupo que comprende cáncer y metástasis de tumores primarios.

[0015] Se deducen de las reivindicaciones, descripción, ejemplos y dibujos otras características ventajosas, 35 aspectos y detalles del invento

[0016] Se ha descubierto recientemente, de forma sorprendente, que el 1-nitrógeno-heterocíclico-2-carboxamidas del presente invento muestra niveles especialmente alto de inhibición de la actividad de la quinasa Axl. Los nuevos 40 compuestos, de acuerdo con el presente invento, se definen por medio de la fórmula general (I):



formula (I)

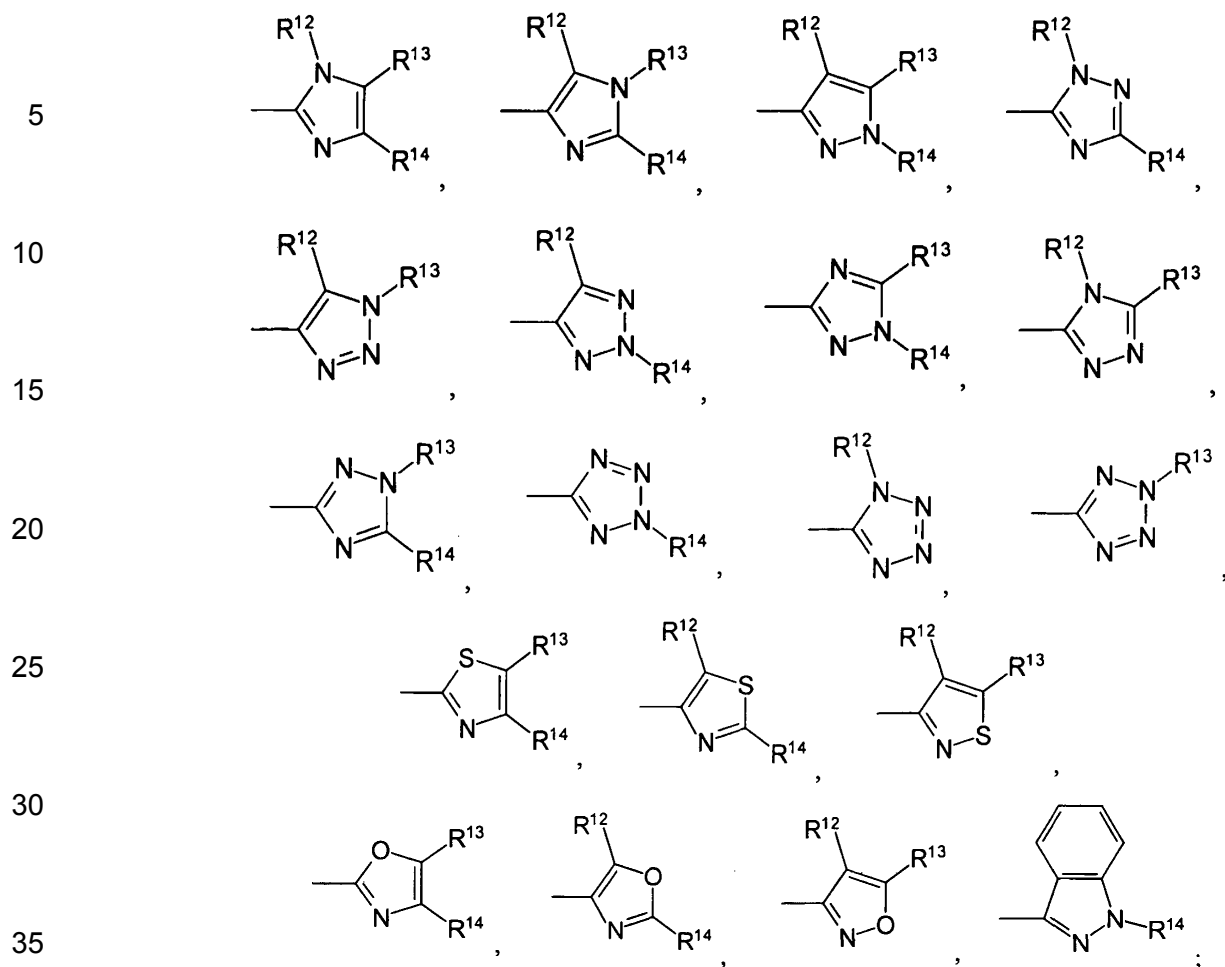
55 donde

A representa C-R<sup>10</sup>, N;

60 B representa C-R<sup>11</sup>, N;

D representa uno de los siguientes heterociclos:

65



40  $R^1, R^4, R^{88}, R^{92}, R^{100}$  se seleccionan de forma independiente entre sí entre: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>19</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -O-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OPh, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -CHF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CHC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -

5 C2H4-CH=CH-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH2-CH=CH2, -CH=CH-C2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C(CH3)=CH2, -CH2-CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH(CH3)-CH=CH-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C(CH3)=CH2, -CH=CHCH(CH3)-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH=C(CH3)2, -CH=CH C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH=CH-CH3, -C(CH3)=CH-CH=CH-CH3, -CH=C(CH3)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=CHC(CH3)=CH2, -C(CH3)=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-CH=CH-CH=CH2, -C≡CH, -C≡C-CH3, -CH2-C≡CH, -C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-CH3, -C≡C-C2H5, -C3H6-C≡CH, -C2H4-C≡C-CH3, -CH2-C≡C-C2H5, -C≡C-C3H7, -CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-CH3, -C4H8-C≡CH, -C3H6-C≡CCH3, -C2H4-C≡C-C2H5, -CH2-C≡C-C3H7, -C≡C-C4H9, -C2H4-CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C2H4-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡C-CH3, -CH(CH3)-CH2-C≡C-CH3, -CH(CH3)-C≡C-C2H5, -CH2-C≡CCH(CH3)2, -C≡C-CH(CH3)-C2H5, -C≡C-CH2-CH(CH3)2, -C≡C-C(CH3)3, -CH(C2H5)-C≡C-CH3, -C(CH3)2-C≡C-CH3, -CH(C2H5)-CH2-C≡CH, -CH2-CH(C2H5)-C≡CH, -C(CH3)2-CH2-C≡CH, -CH2-C(CH3)2-C≡CH, -CH(CH3)-CH(CH3)-C≡CH, -CH(C3H7)-C≡CH, -C(CH3)(C2H5)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡CCH3, -CH(C≡CH)2, -C2H4-C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-C≡CH3, -C≡CCH2-C≡C-CH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C=CH)-CH2-C≡CH, -C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, -R<sup>21</sup>, -R<sup>35</sup>, -R<sup>36</sup>;

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre: -R<sup>88</sup>, -R<sup>37</sup>, -R<sup>38</sup>, -R<sup>54</sup>, -O-R<sup>54</sup>, -R<sup>55</sup>, -O-R<sup>55</sup>, R<sup>56</sup>, -O-R<sup>56</sup>, -R<sup>57</sup>, -O-R<sup>57</sup>, donde los grupos de C<sub>1-6</sub>alquil, C<sub>2-6</sub>alqueniil, C<sub>2-6</sub>alquilinil o C<sub>1-6</sub>alcoxi representados por R<sup>88</sup> se mono o polisustituyen opcionalmente con -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>71</sup>, -R<sup>72</sup>, -R<sup>138</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>m</sub>-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -NR<sup>16R17</sup>, o R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre: -O-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-CR<sup>79R80</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-CR<sup>79R80</sup>-CR<sup>81R82</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-CR<sup>79R80</sup>-CR<sup>81R82</sup>-CR<sup>83R84</sup>-R<sup>18</sup>;

25 R<sup>73</sup>-R<sup>84</sup> mutuamente independientes, representan -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>85</sup>;

30 R<sup>18</sup> representa -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>86</sup>, -R<sup>87</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>m</sub>-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -NR<sup>16R17</sup>;  
m = 0, 1, 2;

35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que podrían ser iguales o diferentes, representan: -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CHCH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-

5 C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡CH, -C=C-C=CCH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C=C-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -O-R<sup>89</sup>;

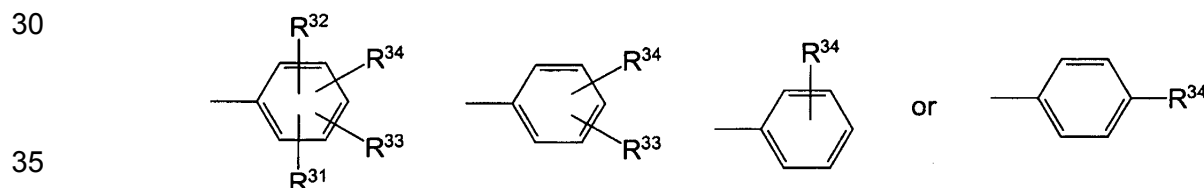
10 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, que podrían ser iguales o diferentes, representan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CHCH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡CCH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -O-R<sup>90</sup>, -O-R<sup>110</sup>, -O-R<sup>111</sup>, donde los grupos de C1-6alquil, C2-6alquenil, C2-6alquinil y C1-6alcoxi son mono o polisustituidos opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I;

R<sup>9</sup> representa -H, -R<sup>91</sup>;

50 R<sup>12</sup> representa -R<sup>92</sup>, -CN, -R<sup>93</sup>, -R<sup>94</sup>, -OR<sup>94</sup>, fenil, naftalinil, donde los grupos de C1-6alquil, C2-6alquenil, C2-6alquinil o C1-6alcoxi representados por R<sup>92</sup> se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>95</sup>, -R<sup>96</sup>, -R<sup>137</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>16R17</sup>, -Som-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -NR<sup>16R17</sup>; y donde los sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros representados por R<sup>137</sup> se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>96</sup>;

60 R<sup>13</sup> se selecciona entre: -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH

CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
 C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-  
 CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>,  
 5 -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>. -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
 10 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-  
 CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -  
 C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 15 CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 20 C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -  
 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
 C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-  
 25 CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
 C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡CH, -  
 C≡C-C≡CCH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -  
 C≡CCH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -  
 C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-C≡C-CH<sub>3</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -Ph, -O-R<sup>97</sup>, -R<sup>98</sup>, -R<sup>99</sup>,



40 donde R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan los grupos de alqueniene, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> podrían combinarse para formar un anillo aromático combinado junto con los átomos del residuo D a los que están unidos R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> para formar un grupo bicíclico con residuo D;

R<sup>14</sup> representa

45 (i) -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, NH<sub>2</sub>;  
 (ii) -R<sup>100</sup>, -R<sup>101</sup>, -R<sup>102</sup>, -O-R<sup>102</sup>, -R<sup>103</sup>, -O-R<sup>103</sup>, -R<sup>136</sup>, donde los grupos de C1-6alquil, C2-6alqueniil, C2-  
 6alquiniil y C1-6alcoxi representados por R<sup>100</sup> y los grupos de éter representados por -R<sup>136</sup> se mono o  
 polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>104</sup>, -R<sup>105</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>16R17</sup>, -SOm-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -  
 NR<sup>16R17</sup>;  
 50 (iii) -R<sup>113</sup>, donde el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce  
 miembros representado por -R<sup>113</sup> se mono o polisustituye opcionalmente por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -  
 NH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, =O, -R<sup>16</sup>, -R<sup>17</sup>, -R<sup>106</sup>, -O-R<sup>107</sup>, -R<sup>108</sup>, -R<sup>109</sup>, un grupo carbocíclico o  
 heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y ocho miembros, en el que los grupos de C1-6alquil  
 representados por R<sup>106</sup>, los grupos de C1-6alqueniil representados por R<sup>108</sup>, los grupos de C2-6alquiniil  
 representados por R<sup>109</sup>, los grupos de C1-6alcoxi representados por -O-R<sup>107</sup> se mono o polisustituyen  
 55 opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>104</sup>, -R<sup>105</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -  
 COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>16R17</sup>, -SOm-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -NR<sup>16R17</sup>;

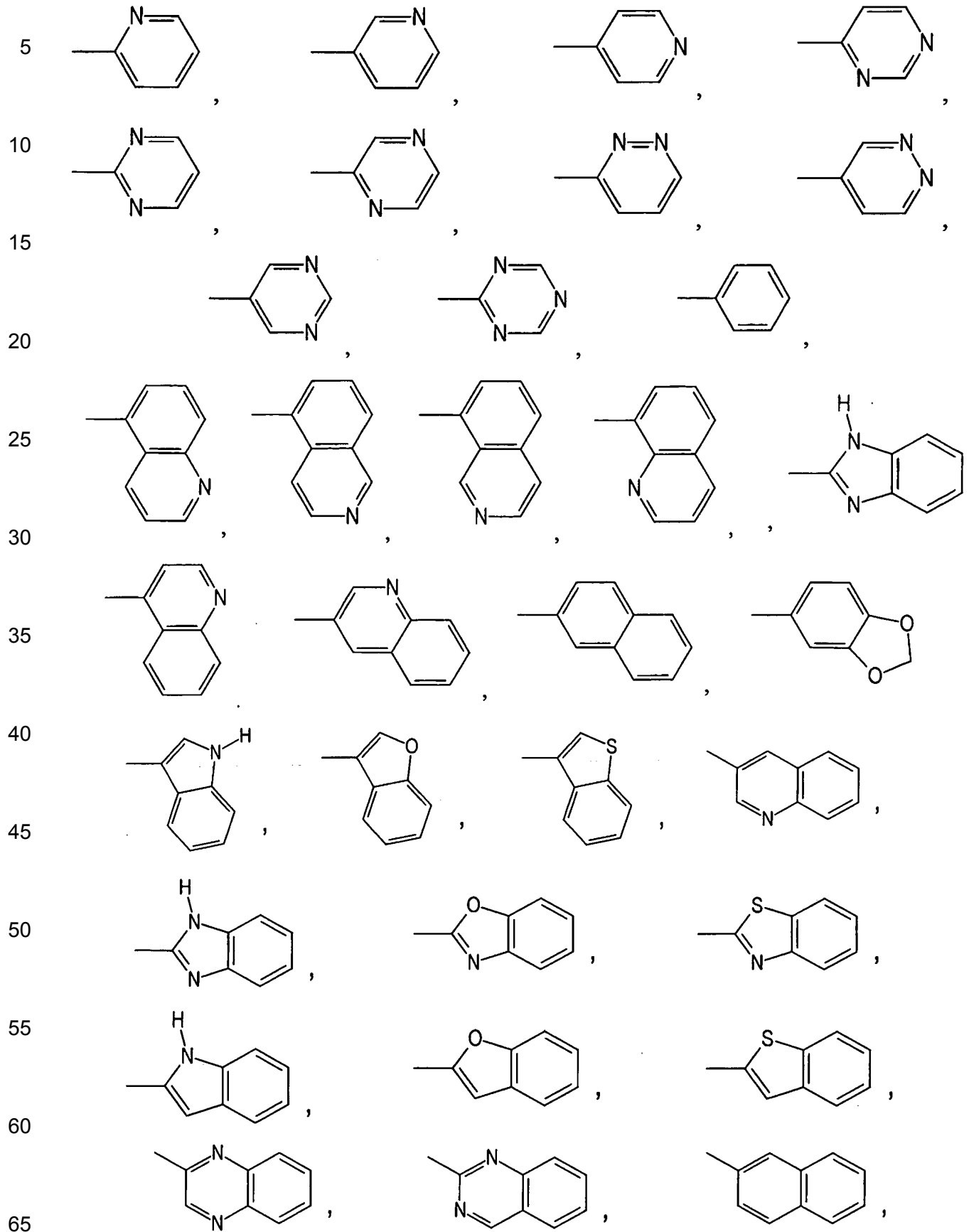
60 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, que podrían ser iguales o diferentes, representan -H, -R<sup>112</sup>, sustituidos opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN;

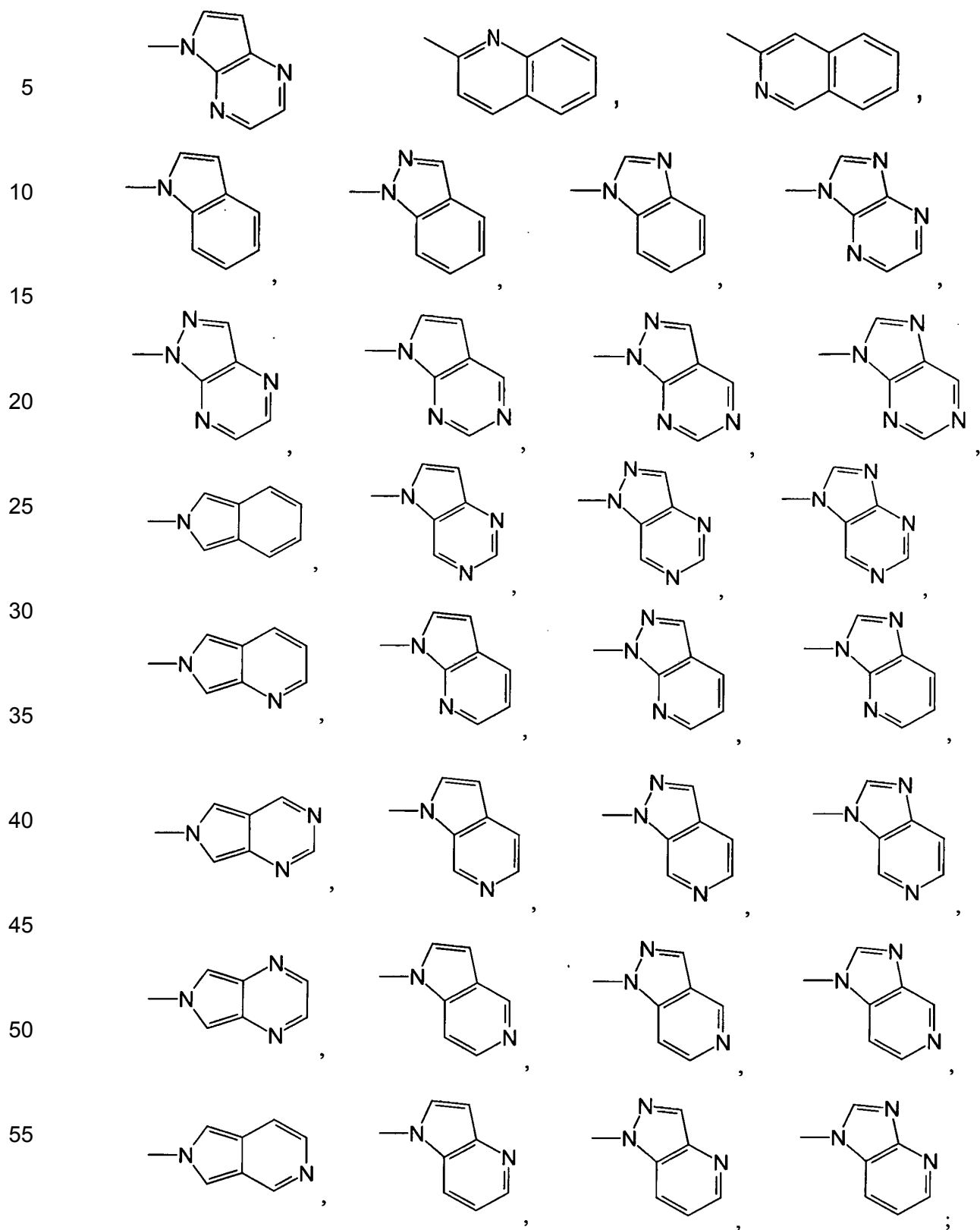
o de forma alternativa R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> podrían combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un  
 grupo heterocíclico saturado o insaturado de entre cinco y ocho miembros seleccionado de -R<sup>114</sup>; que podría ser  
 mono o polisustituido opcionalmente por -OH, =O, -R<sup>116</sup>, -R<sup>117</sup>, -R<sup>118</sup>, -O-R<sup>119</sup>, -R<sup>120</sup>, o un sistema de anillo  
 carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionado de -R<sup>115</sup>, donde el  
 65 grupo de C1-6alquil representado por R<sup>116</sup>, el grupo de C2-6alqueniil representado por R<sup>117</sup>, el grupo de C2-6alquiniil  
 representado por R<sup>118</sup> podrían sustituirse por -OH, -R<sup>122</sup>, o un sistema carbocíclico o heterocíclico saturado o





R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup> y R<sup>102</sup> representan de forma mutuamente independiente





65

$R^{56}$ ,  $R^{57}$ ,  $R^{94}$  y  $R^{103}$  representan, de forma mutuamente independiente,  $-CR^{58}R^{16}R^{17}$ ,  $-CR^{58}R^{59}R^{60}$ ,  $-CR^{16}R^{17}$ ,  $-CR^{61}R^{62}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$ ,  $-CR^{63}R^{64}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{66}R^{67}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}$ .

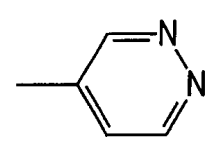
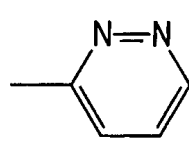
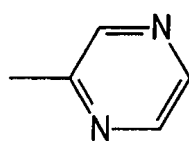
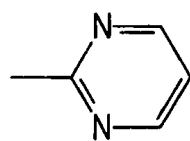
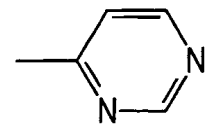
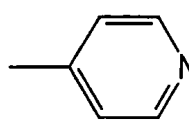
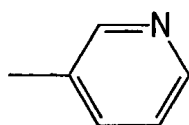
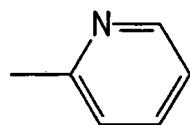
$CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{69}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}-CR^{67}R^{68}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-$   
 $CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{16}R^{17}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-$   
 $CR^{69}R^{70}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{69}R^{70}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}-CR^{67}R^{68}-$   
 $CR^{69}R^{70}R^{58}$ ,  
 5  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{16}R^{17}-CR^{69}R^{70}R^{58}$ ,  
 $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ;

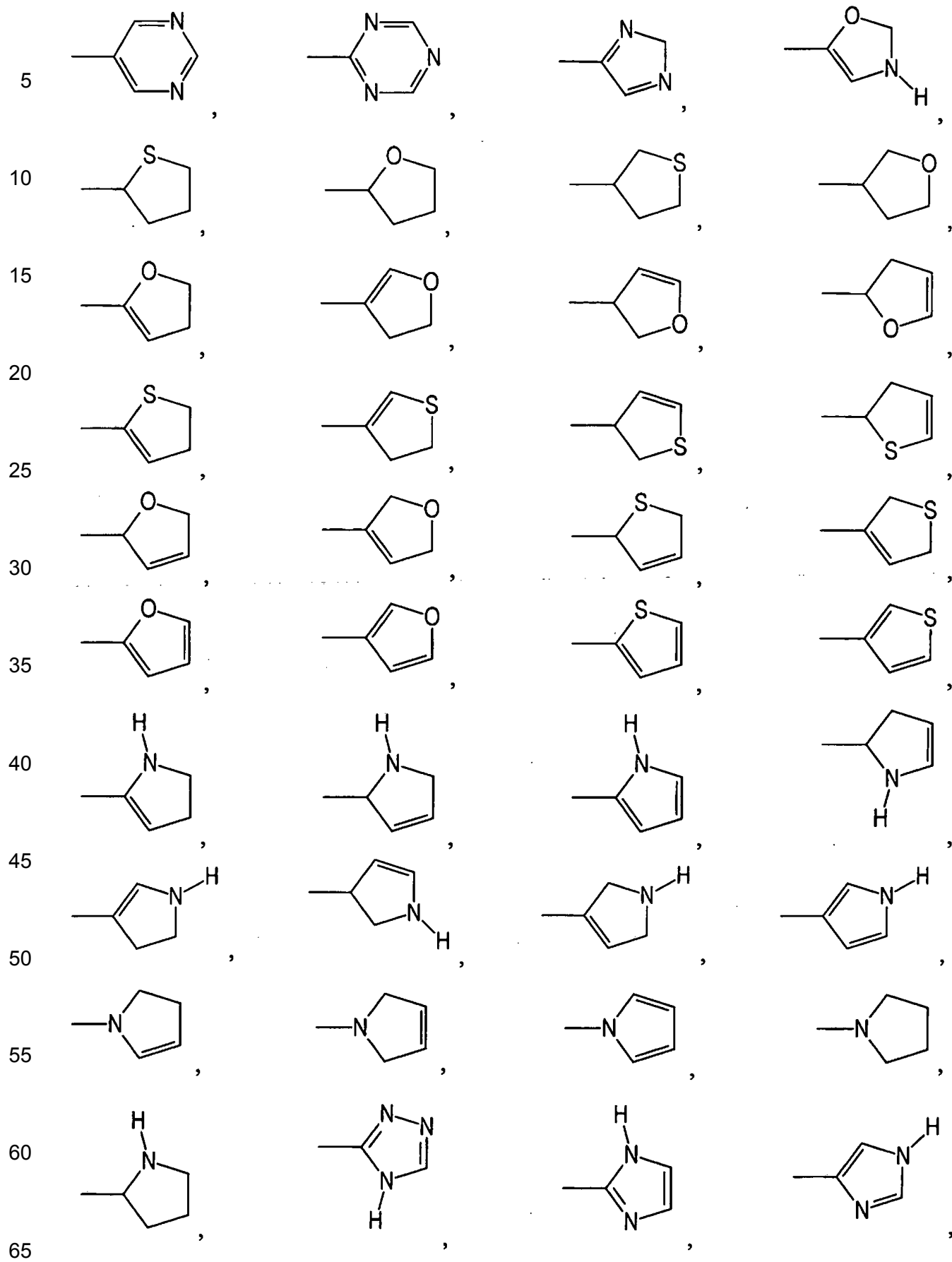
$R^{58} - R^{70}$  representan, de forma mutuamente independiente, -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>71</sup>, -O-R<sup>71</sup>, -R<sup>72</sup>, -O-R<sup>95</sup>, -  
 R<sup>96</sup>, -OR<sup>104</sup>, -R<sup>105</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -  
 10 SO<sub>2</sub>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -SO<sup>m</sup>-R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>H, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

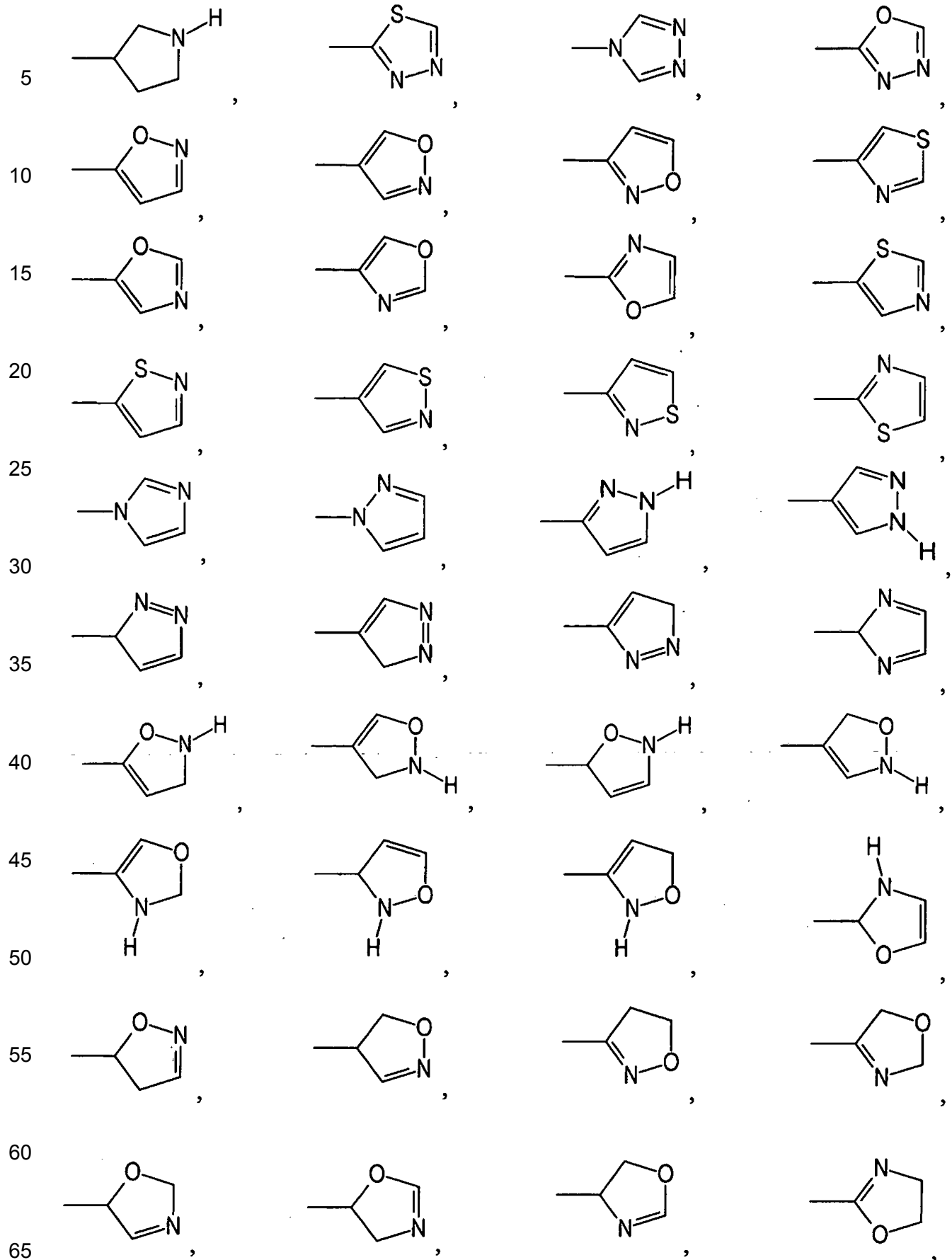
$R^{108}$ ,  $R^{117}$  y  $R^{129}$  representan, de forma mutuamente independiente, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -H, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 CH=CHCH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 15 CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
 20 CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
 25 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-  
 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -  
 30 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CHCH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH=CHCH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 35 C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>;

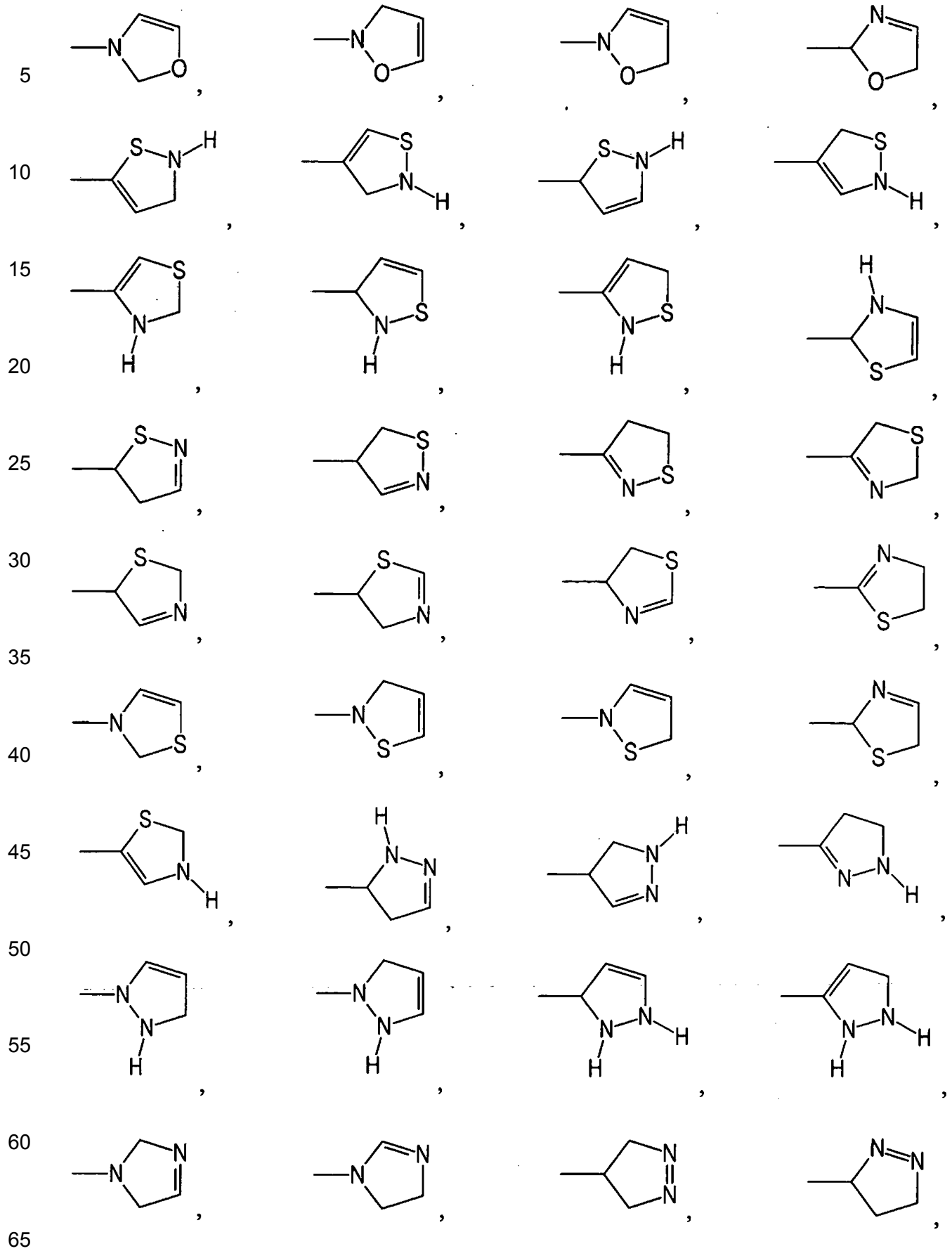
$R^{109}$ ,  $R^{118}$  y  $R^{130}$  representan, de forma mutuamente independiente, -H, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-  
 C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-  
 C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-  
 C≡CC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡CCH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 45 CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -  
 C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡CH, -C≡C-C≡CCH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-  
 C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-C≡C-CH<sub>3</sub>;

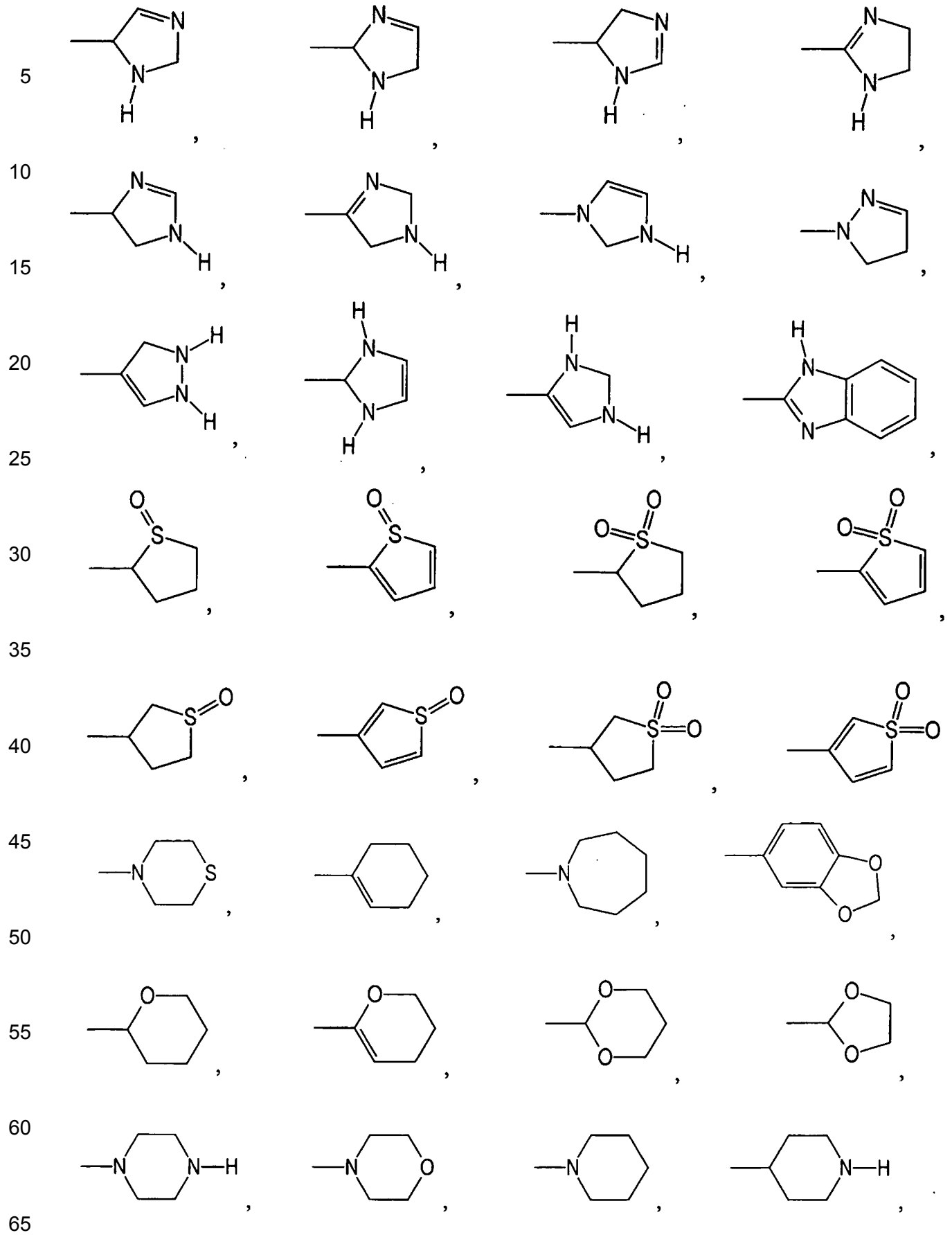
$R^{113}$ ,  $R^{115}$ ,  $R^{121}$ ,  $R^{124}$ ,  $R^{126}$ ,  $R^{127}$ ,  $R^{133}$ ,  $R^{135}$ ,  $R^{137}$  y  $R^{138}$  representan, de forma mutuamente independiente,



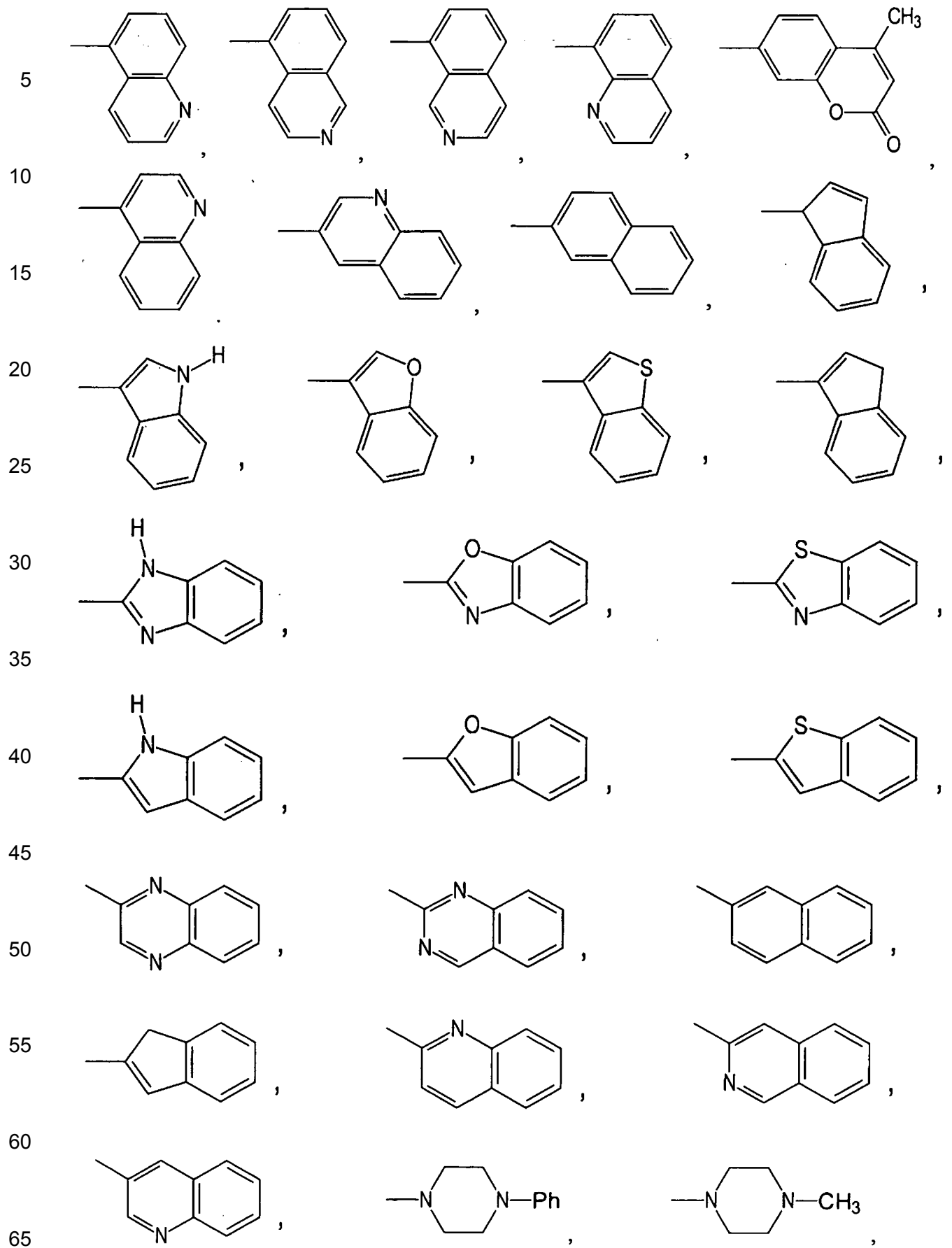


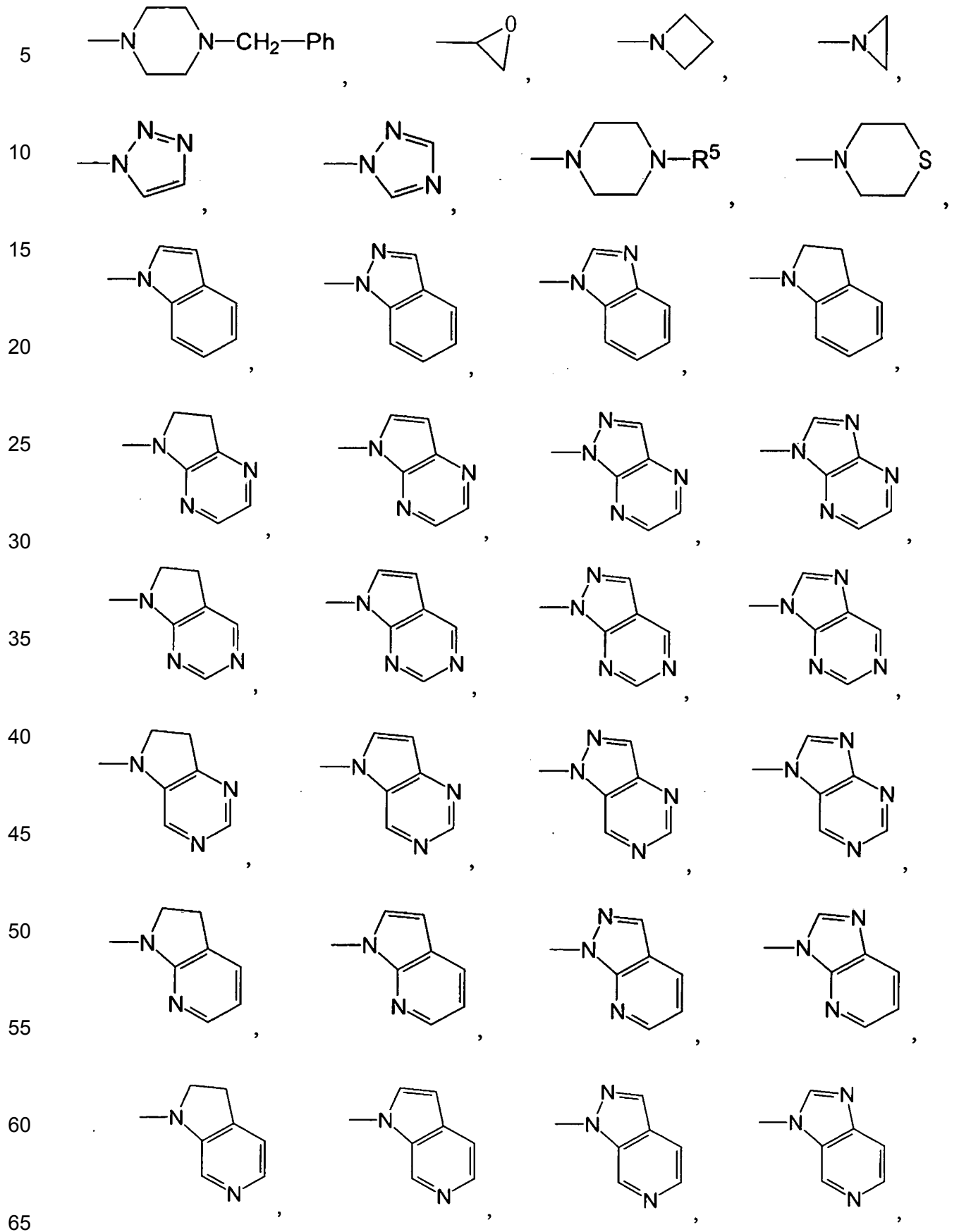


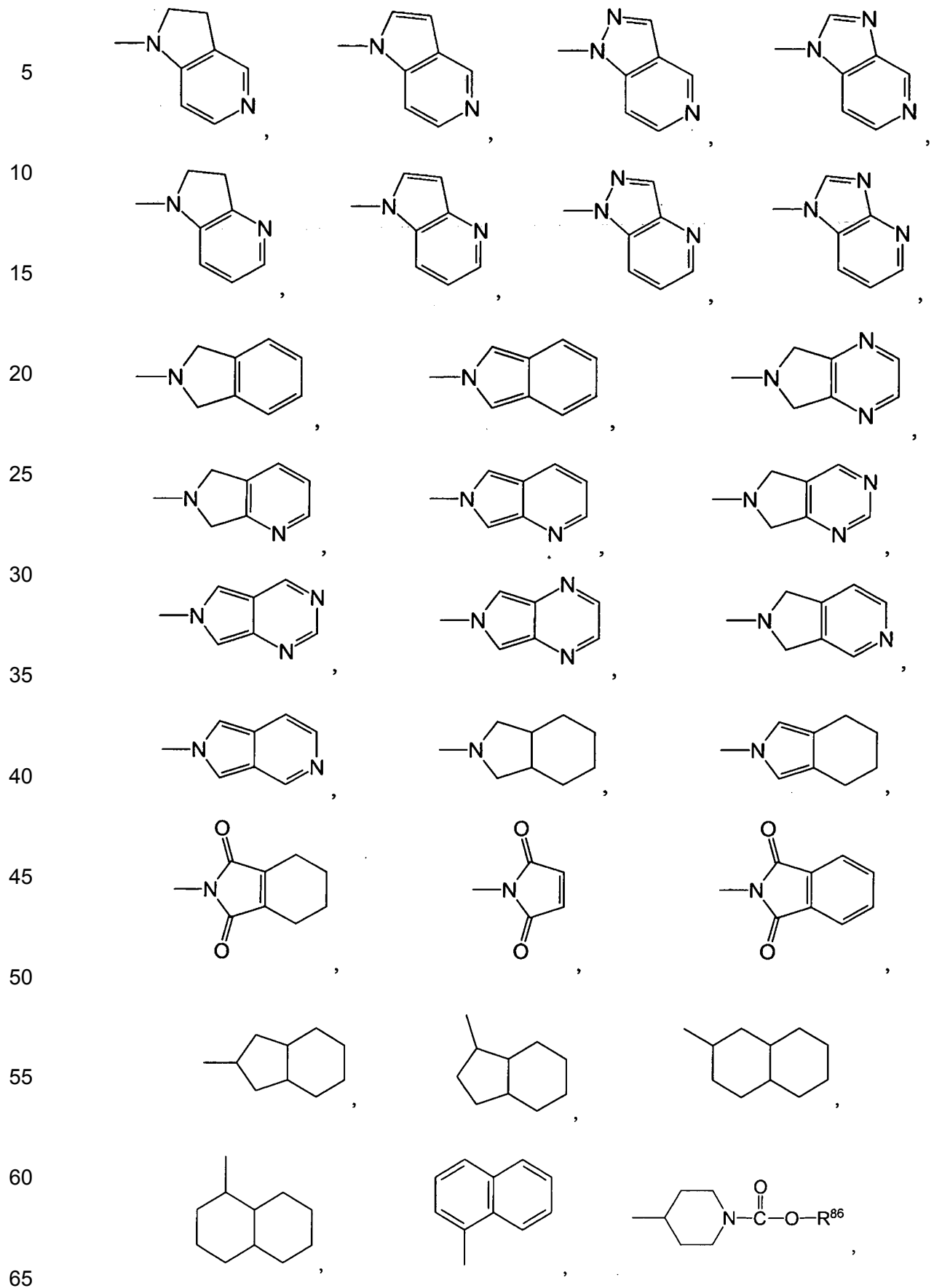


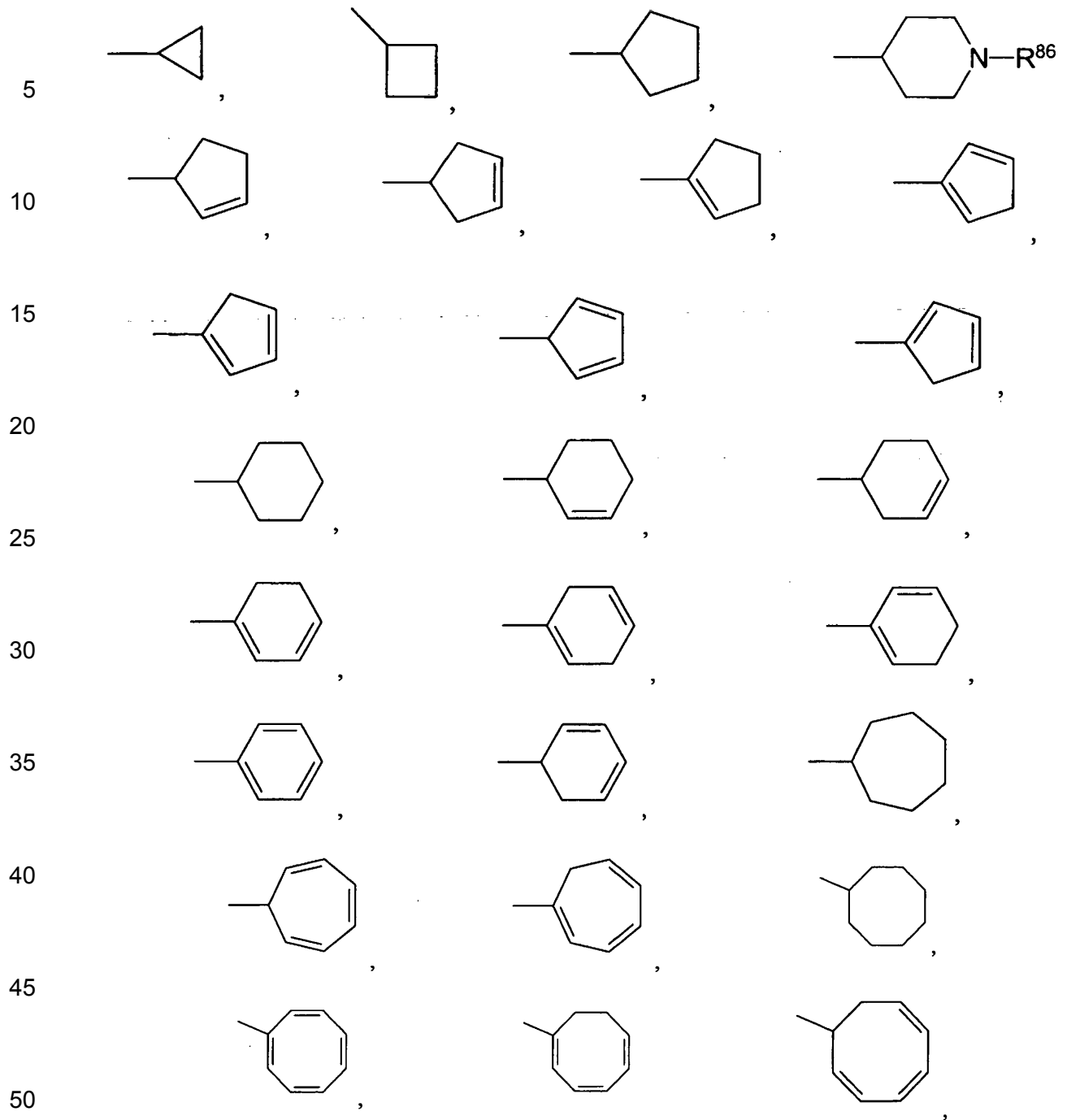




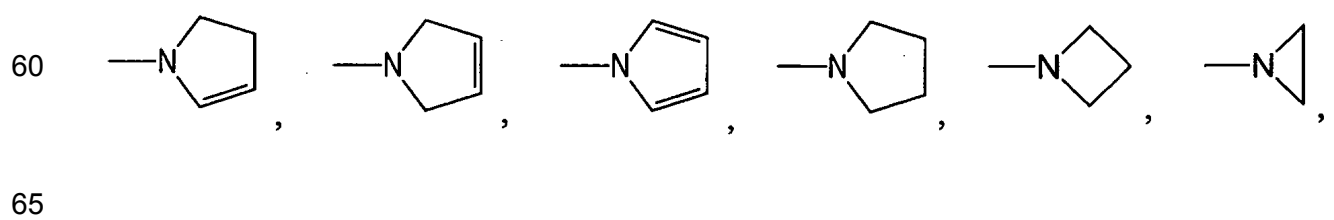


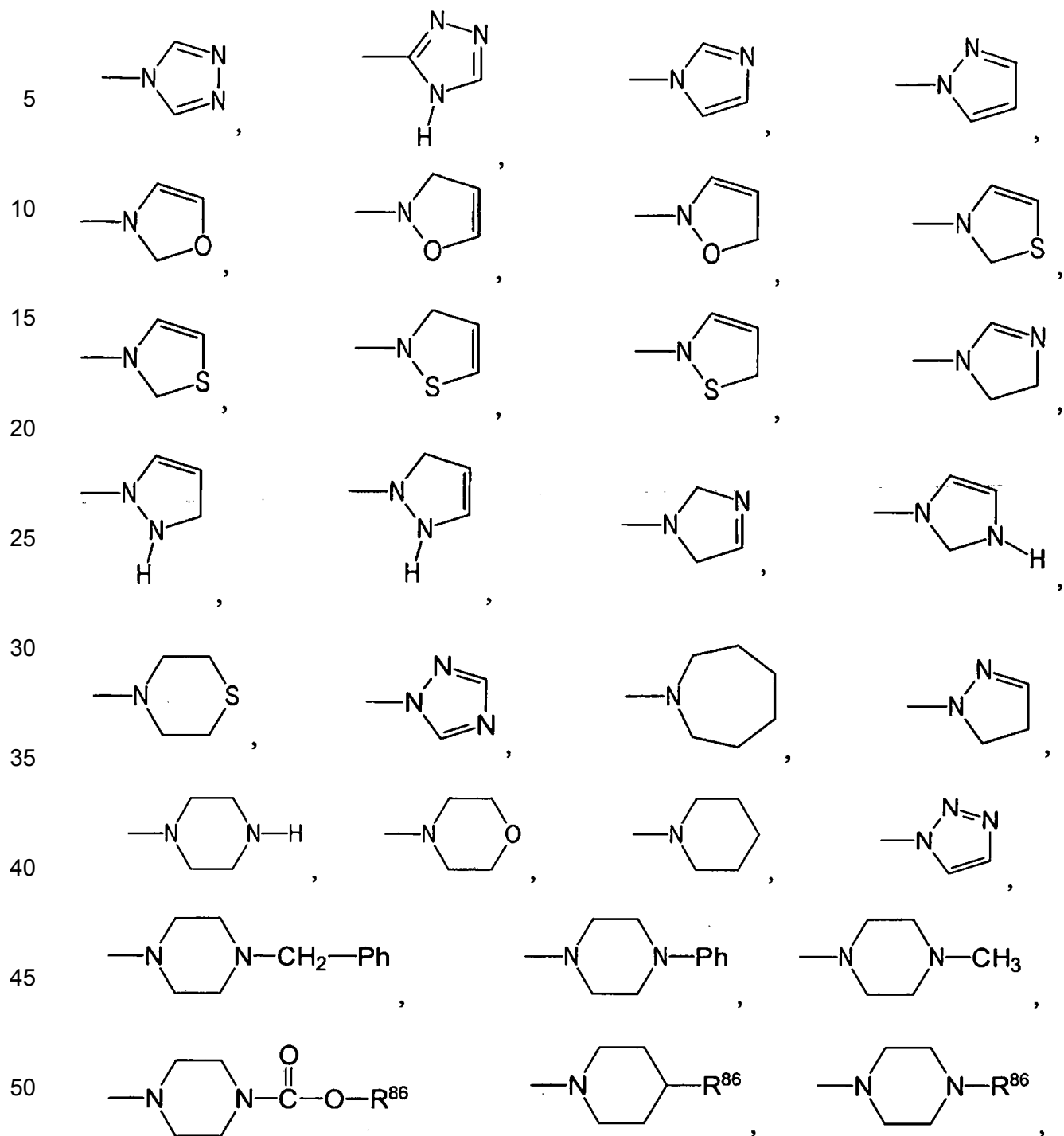






R<sup>114</sup> representa





55 y enantiómeros, formas estereoisoméricas, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, hidratos, solvatos, formas de sales ácidas, tautómeros y racematos de los compuestos anteriormente mencionados y de sus sales aceptables farmacológicamente.

60 **[0017]** La expresión "profármaco" se define como una sustancia que se aplica en forma inactiva o bastante menos activa. Una vez se ha aplicado e incorporado, el profármaco se metaboliza en el cuerpo in vivo en el compuesto activo. En "Design of Prodrugs" (Diseño de profármacos), ed. H. B. Bundgaard, Elsevier, 1985 se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados de profármacos.

65 **[0018]** El residuo D contiene, como mínimo, un átomo de nitrógeno. Dicho residuo podría contener un átomo de oxígeno o un átomo de sulfuro además de dicho átomo de nitrógeno. Si no hubiese presente ningún átomo de oxígeno ni de sulfuro, dicho residuo podría contener uno, dos o tres átomos de nitrógeno adicionales, de forma que

dicho residuo contenga en total uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. La posición del átomo de nitrógeno en el D es esencial para la actividad del compuesto. Es importante que este átomo de nitrógeno esté en posición  $\beta$  a respecto del grupo de carbonilo y que el anillo D, que es preferentemente aromático, forme un sistema en conjunción con el grupo de carbonilo anexo o que por lo menos el anillo de nitrógeno en posición  $\beta$  junto con el átomo alfa de carbono y el grupo de carbonilo anexo formen un sistema conjunto.

[0019] De esta forma, se prefieren como residuos D los pirazoles, imidazoles, oxazoles, isoxazoles, tiazoles, isotiazoles, triazoles, y tetrazoles. Para obtener una mayor actividad anticancerígena parece importante que el anillo heterocíclico D contenga un átomo de nitrógeno próximo al átomo de carbono a través del cual el anillo D se conecta a la unión. Además, los pirazoles, imidazoles, triazoles, y tetrazoles se prefieren antes que los oxazoles, isoxazoles, tiazoles, e isotiazoles y los pirazoles se prefieren antes que los triazoles, y los tetrazoles se prefieren a los imidazoles. Además, los isoxazoles y los isotiazoles se prefieren antes que los oxazoles y los tiazoles.

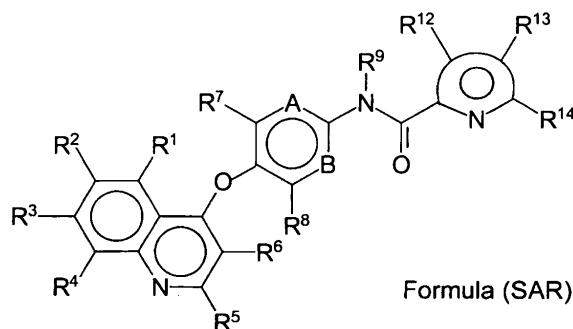
[0020] En relación con los residuos de isoxazoles como sustituto de D, es importante que el residuo de isoxazoles esté unido a través del átomo 3-ilo-carbono al grupo de amido y no a través del átomo 4- ilo -carbono o el átomo 5- ilo-carbono. En caso de que el sustituto de D sea un grupo de oxazoles, es importante que el grupo de oxazoles esté unido al grupo de amidos a través del átomo 2- ilo-carbono o el átomo 4- ilo -carbono pero no a través del átomo de 5- ilo -carbono. Debería unirse un residuo de pirazol al grupo de amido a través del átomo 3- ilo -carbono y no a través del átomo de 4-il-carbono o a través del átomo de 5- ilo-carbono.

[0021] Los residuos de tiazole como sustituto de D están unidos al grupo de amido por medio del átomo 2- ilo-carbono o el átomo 4- ilocarbono, pero no por medio del átomo 5- ilo -carbono. De forma similar, los isotiazoles están unidos a través del átomo 3- ilo -carbono, pero no a través del átomo 4- ilo -carbono o del átomo 5- ilo -carbono. Los imidazoles están unidos por medio de un átomo de 2- ilo -carbono o 4- ilo -carbono, pero no a través de la posición 5- ilo -carbono.

[0022] Además, es importante que el residuo D esté conectado directamente al grupo de la amida y no a través de un ligando como un ligando de metileno o etileno de forma que la función de carbonilo del grupo de la amida pueda realizarse en conjunto con el anillo preferentemente aromático D.

SAR

[0023] La relación de la actividad de la estructura (SAR) de los compuestos del presente invento tal y como se representa en la Fórmula (SAR)



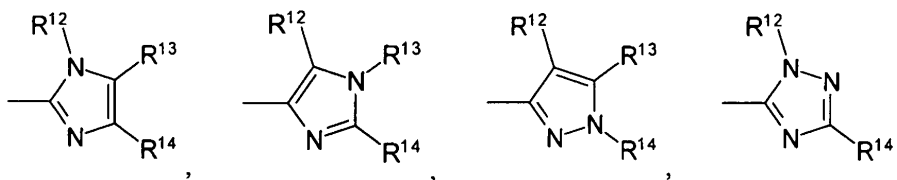
muestra que el anillo D tiene que ser un anillo heterocíclico aromático de 5-miembros con por lo menos un átomo de nitrógeno unido al átomo de carbono del anillo aromático que está unido al grupo de la amida. Además, parece una ventaja que el anillo D esté unido a través de un átomo de carbono al grupo de la amida. El átomo de nitrógeno del grupo de la amida podría sustituirse con alquil y residuos de alquil sustituidos. Además, el anillo aromático de 5-miembros D tiene que tener esquema de sustitución específico para proporcionar compuestos activos para los usos indicados aquí. Dicho esquema de sustitución necesita que el  $R^{13}$  sustituto sea únicamente un grupo pequeño como hidrógeno, metilo, trifluorometilo, fluoro o etilo, pues si no fuese así la actividad decaería. Además, parece ser una ventaja que un grupo mayor como un grupo de fenil sustituido esté unido como  $R^{14}$  al átomo junto al anillo de átomo de nitrógeno, como se muestra en la Fórmula (SAR). Además, un  $R^{12}$  sustituto en una posición próxima al anillo del átomo de carbono del anillo D que está unido al grupo de la amida parece aumentar la actividad. Como  $R^{12}$  sustituto, parecen adecuadas las cadenas cortas de carbono, así como cadenas de carbono más largas, grupos cortos o largos de residuos de alcoxi, éter o poliéter o aminas. Así, los compuestos con nitrógeno aromático que contiene un anillo de 5 miembros como D sustituto con un  $R^{13}$  sustituto menor y un  $R^{14}$  sustituto cíclico y una cadena de carbono más pequeña o más larga como  $R^{12}$  sustituto que contenga de forma opcional oxígeno (éters) y/o nitrógeno (aminas) y/o estructuras cíclicas como anillos carbocíclicos o heterocíclicos saturados o insaturados que parecen encajar perfectamente en el lado activo de la enzima. Además, no es importante para la actividad si A y B son átomos de carbono o nitrógeno. Tampoco parece importante si  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^2$ , y  $R^1$  sustitutos son grupos

más pequeños, como nitro, halógeno, alquil menor, alcoxi menor, hidroxilo, etc. y  $R^2$  y  $R^3$  sustitutos pueden modificarse en una gama más amplia. El tipo de residuo  $R^2$  y  $R^3$  no es importante para la actividad, de forma que  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser hidrógeno, grupos más pequeños como metilo o metoxi, así como residuos más largos con una cadena de carbono que podría contener oxígeno, nitrógeno o anillos saturados, insaturados carbocíclico o heterocíclico.

5

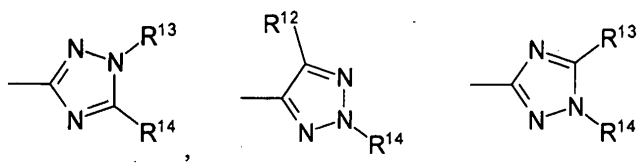
**[0024]** Se prefiere la fórmula (I), en la que el residuo D representa uno de los siguientes heterociclos:

10

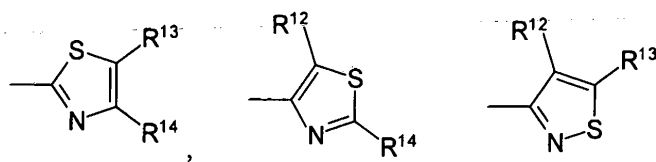


15

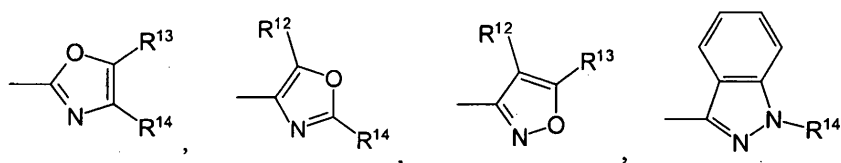
20



25



30



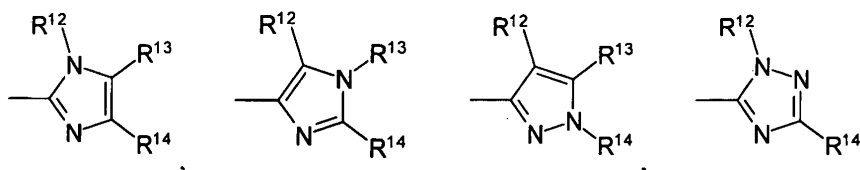
35

**[0025]** Los  $R^{12}$  -  $R^{14}$  sustitutos tienen los significados que se definen en la anterior fórmula (I).

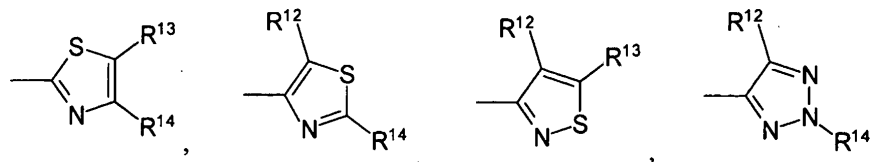
40

**[0026]** Se prefieren, todavía, los siguientes residuos D:

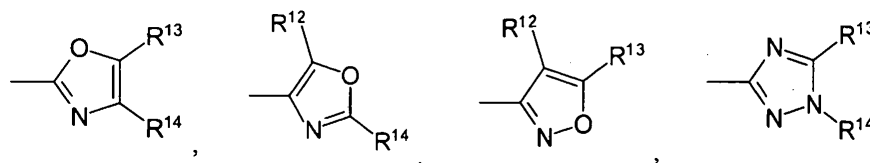
45



50



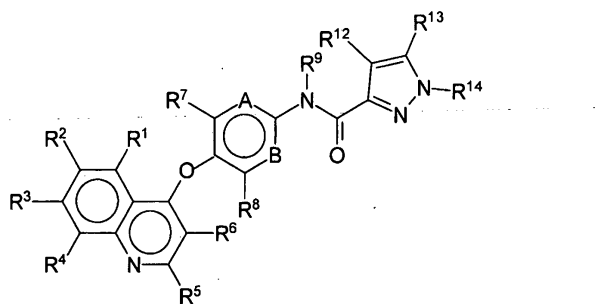
55



60

**[0027]** Se prefieren los compuestos de la fórmula general (Ia).

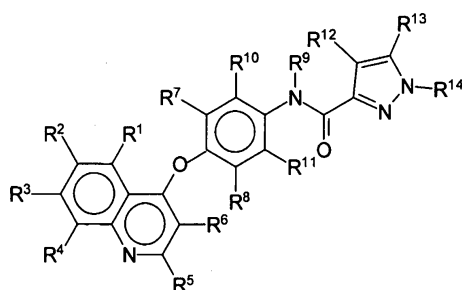
65



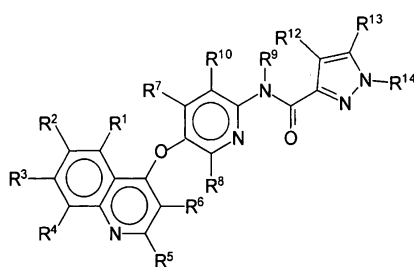
Formula (Ia)

15 en la que el residuo D es un anillo de pirazol sustituido o no sustituido.

[0028] Se prefieren los compuestos de la fórmula general (Ib) o de la fórmula general (Ic),



Formula (Ib)



Formula (Ic)

en la que tanto el grupo A como el grupo B son átomos de carbono o en la que el grupo A es un átomo de carbono y el grupo B es un átomo de nitrógeno, respectivamente.

45 [0029] Se prefieren los compuestos de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib), o (Ic), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan entre hidrógeno o C1-6alquilo, especialmente a partir del hidrógeno.

[0030] Se prefieren los compuestos de las fórmulas generales (I), (Ia), (Ib), o (Ic), donde R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno.

[0031] En relación con A y B, se prefiere que ninguno de los dos o ambos representen N.

[0032] R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> sustitutos son preferentemente hidrógeno.

55 [0033] R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, preferiblemente, de forma mutuamente independientemente a partir de: -O-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>-CR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>-CR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>-CR<sup>77</sup>R<sup>78</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>-CR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>-CR<sup>77</sup>R<sup>78</sup>-CR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>-R<sup>18</sup>, -OCR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>-CR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>-CR<sup>77</sup>R<sup>78</sup>-CR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>-CR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73</sup>R<sup>74</sup>-CR<sup>75</sup>R<sup>76</sup>-CR<sup>77</sup>R<sup>78</sup>-CR<sup>79</sup>R<sup>80</sup>-CR<sup>81</sup>R<sup>82</sup>-CR<sup>83</sup>R<sup>84</sup>-R<sup>18</sup>, donde R<sup>73</sup> - R<sup>84</sup> de forma mutuamente independiente representan -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

60 y R<sup>18</sup> representa -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>86</sup>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>H, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;

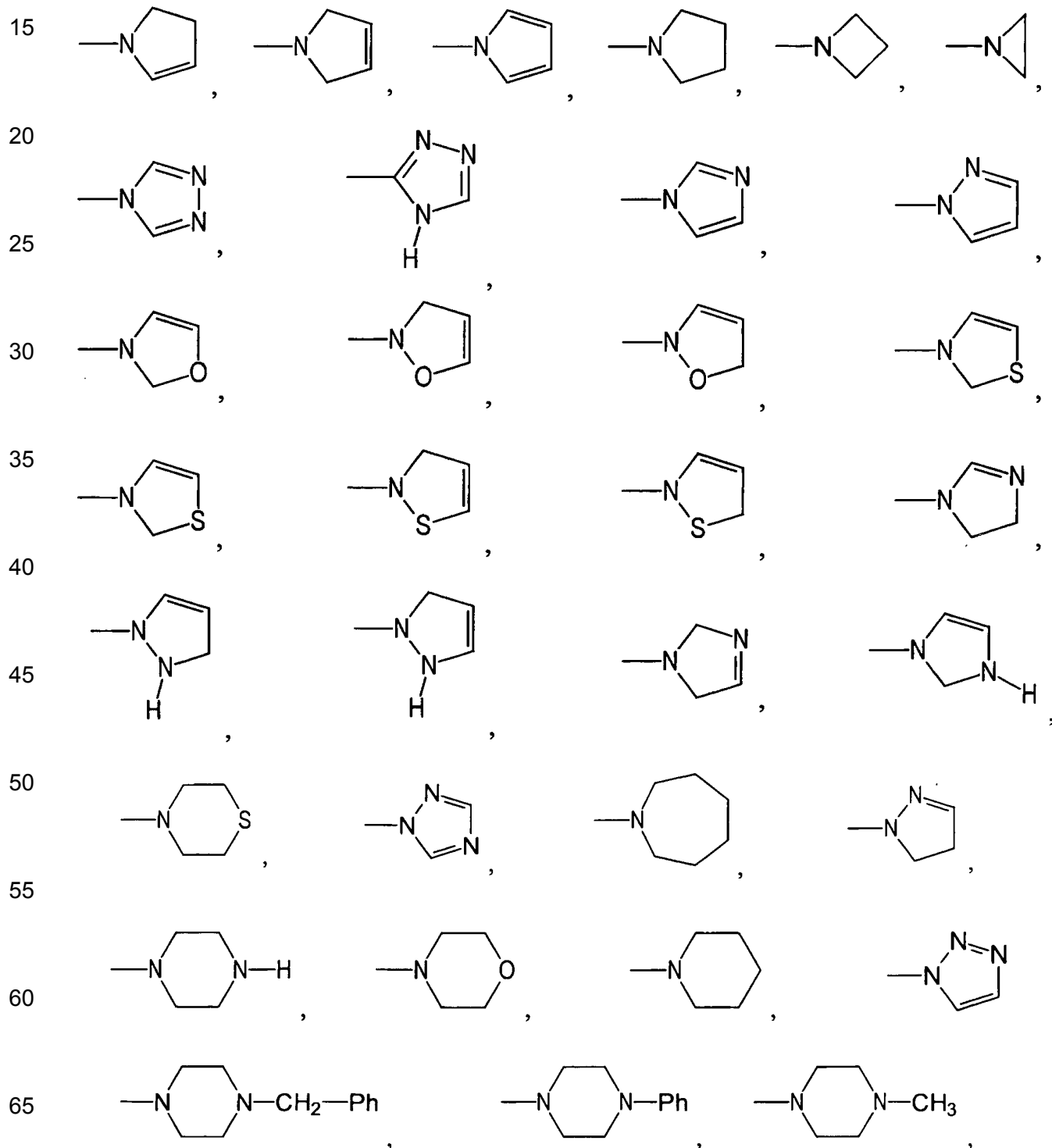
65

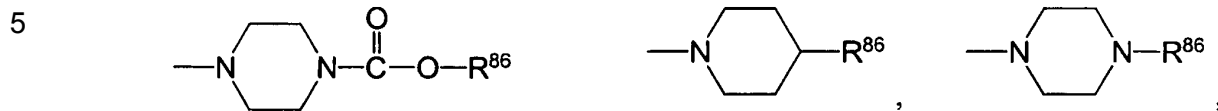


R<sup>86</sup> representa -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -H, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

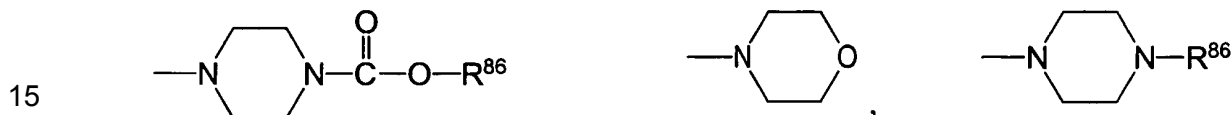
R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan de forma mutuamente independiente -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -H, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

el residuo -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> podría representar un grupo heterocíclico de nitrógeno a partir de:





10 y, más preferiblemente, seleccionado a partir de:



el residuo  $-CR^{16}R^{17}H$  podría representar un grupo carbocíclico o heterocíclico seleccionado a partir de:



25 **[0034]** Los  $R^7$  y  $R^8$  sustitutos se seleccionan, preferiblemente, de forma mutuamente independiente a partir de: -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>; y preferiblemente se seleccionan a partir de -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -C≡CH-CH<sub>3</sub>, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH; y todavía más preferiblemente se seleccionan a partir de -H, -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡CH; y  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan, preferiblemente, de forma mutuamente independiente a partir de -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>. Además, se prefiere que uno de los dos entre  $R^7$  y  $R^8$  represente hidrógeno.

35 **[0035]** A y B representan preferiblemente de forma mutuamente independiente C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CN, C-CH<sub>3</sub>, C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, C-CH=CH<sub>2</sub>, C-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, C-CH=CH-CH<sub>3</sub>, C-C≡CH, C-C≡C-CH<sub>3</sub>, C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, C-OCH<sub>3</sub>, C-OH, C-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C-OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C-OCH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C-OCH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, C-OC<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, N. Además, se prefiere que uno de los dos entre A y B represente C-H. También se prefiere que solo uno de los dos entre A y B represente N. También se prefiere que A y B representen de forma mutuamente independiente C-H, C-F, C-Cl, C-Br, C-CH<sub>3</sub>, C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, C-CH=CH<sub>2</sub>, C-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, C-C≡CH, C-OCH<sub>3</sub>, C-OH, C-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N; todavía más preferible, C-H, C-F, C-Cl, C-CH<sub>3</sub>, C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, C-OCH<sub>3</sub>, C-OH, C-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C-OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, N; y más preferible que A y B representen de forma mutuamente independiente C-H, C-F, C-CH<sub>3</sub>, C-OCH<sub>3</sub>, y N.

45 **[0036]**  $R^9$  representa preferiblemente hidrógeno.

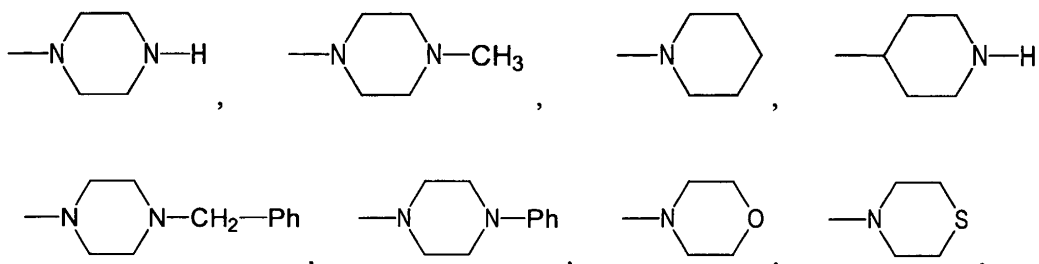
50 **[0037]**  $R^{14}$  representa preferiblemente -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>,  $-R^{100}$ ,  $-R^{101}$ ,  $-R^{102}$ ,  $-O-R^{102}$ ,  $-R^{103}$ ,  $-O-R^{103}$ ,  $-R^{136}$ , o  $-R^{113}$ , donde el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros representado por  $-R^{113}$  se mono o polisustituye opcionalmente por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, =O,  $-R^{16}$ ,  $-R^{17}$ ,  $-R^{106}$ ,  $-O-R^{107}$ ,  $-R^{108}$ ,  $-R^{109}$ , donde los  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{100}$ ,  $R^{101}$ ,  $R^{102}$ ,  $R^{103}$ ,  $R^{106}$ ,  $R^{107}$ ,  $R^{108}$ ,  $R^{109}$ ,  $R^{113}$  y  $R^{136}$  sustitutos tienen los significados que se indican aquí.

55 **[0038]** Preferiblemente,  $R^{14}$  representa -H, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -R<sup>103</sup>, -R<sup>136</sup>, y  $-R^{113}$ , donde el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros representado por  $-R^{113}$  se mono o polisustituye opcionalmente por -F, -Cl, -Br, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $-R^{16}$ ,  $-R^{106}$ ,  $-O-R^{107}$ ,  $-R^{108}$ ,  $-R^{109}$ ; preferiblemente,  $R^{103}$  representa  $-CR^{58}R^{16}R^{17}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}-CR^{16}R^{17}R^{58}$ ,  $-CR^{58}R^{59}R^{60}-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{58}R^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$ , y  $R^{58}$  -  $R^{68}$  representa de forma mutuamente independiente -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  $-CR^{16}R^{17}H$ ,  $-NR^{16}R^{17}$ ; donde  $R^{16}$  y  $R^{17}$  tienen los significados que se indican en el presente documento.

60 **[0039]** Preferiblemente,  $R^{103}$  representa  $-CR^{58}R^{59}R^{60}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}R^{58}$ ,  $-CR^{59}R^{60}-CR^{61}R^{62}-CR^{63}R^{64}-CR^{65}R^{66}-CR^{67}R^{68}R^{58}$ , y  $R^{58}$  representa  $-CR^{16}R^{17}H$  o  $-NR^{16}R^{17}$ ; y

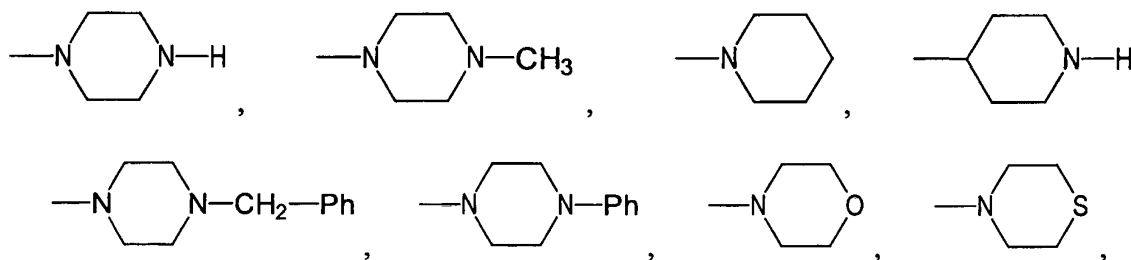
R<sup>59</sup> - R<sup>68</sup> representa de forma mutuamente independiente -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; y R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan de forma mutuamente independiente -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CF<sub>3</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, o representan junto con el átomo al que están unidos un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionado a partir de -R<sup>133</sup>, donde R<sup>133</sup> tiene los significados que se indican en el presente documento.

[0040] Preferiblemente, R<sup>103</sup> representa -CR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>R<sup>60</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>-CR<sup>67</sup>R<sup>68</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa

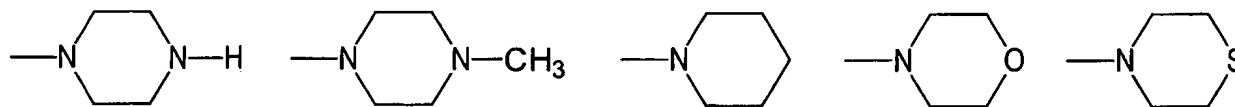


y R<sup>59</sup> - R<sup>68</sup> representan de forma mutuamente independiente -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CF<sub>3</sub>.

[0041] Todavía más preferible, R<sup>103</sup> representa -CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa



[0042] Preferiblemente, R<sup>103</sup> representa -CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa



[0043] Preferiblemente R<sup>136</sup> representa -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-X-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-X-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-X-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>R<sup>22</sup>; y X representa -O-, -CO-, -O-CO- y R<sup>22</sup> - R<sup>34</sup> representan de forma mutuamente independiente -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

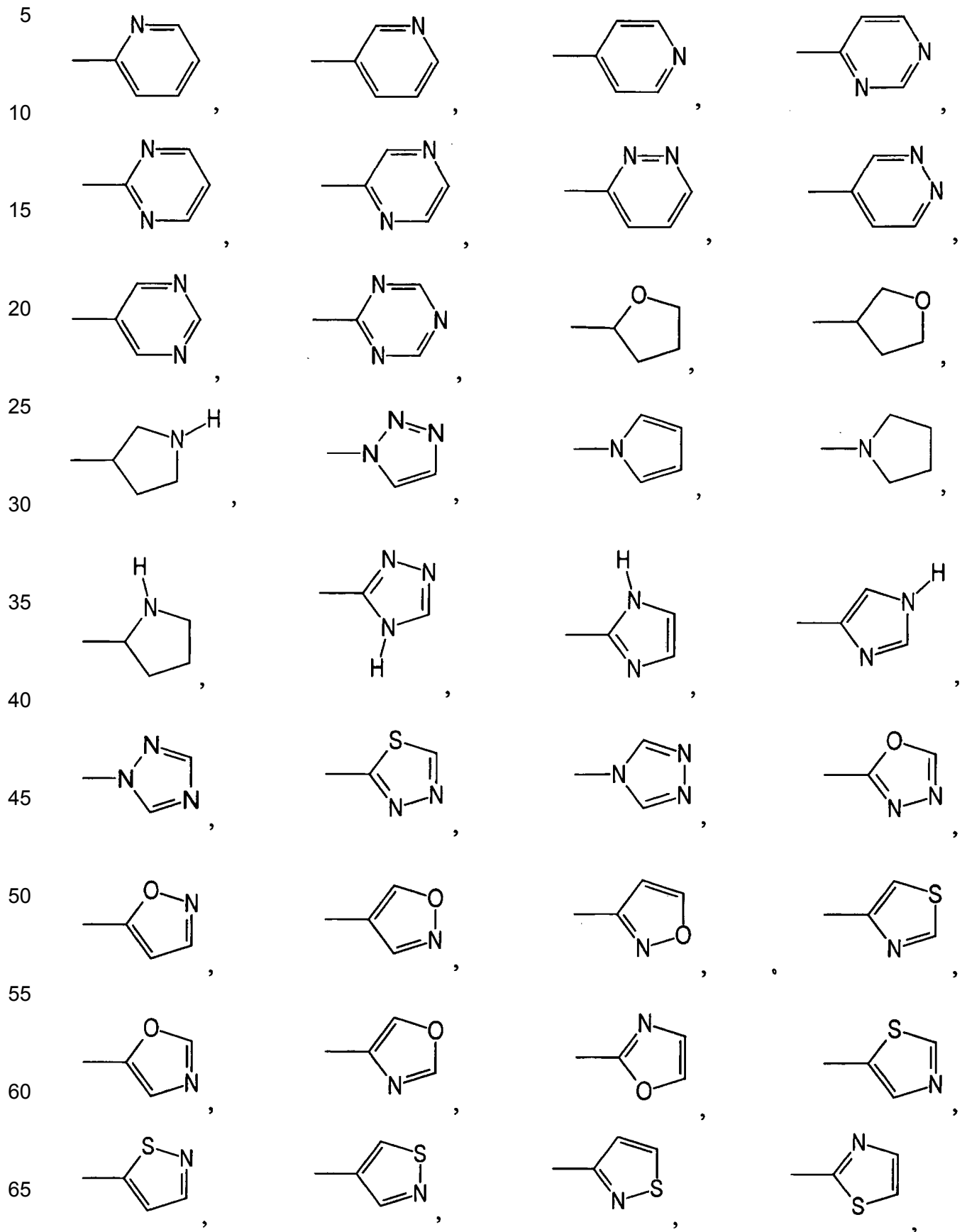
Preferiblemente, R<sup>136</sup> representa -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-X-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-X-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>R<sup>22</sup>; y R<sup>22</sup> - R<sup>32</sup> representan de forma mutuamente independiente -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

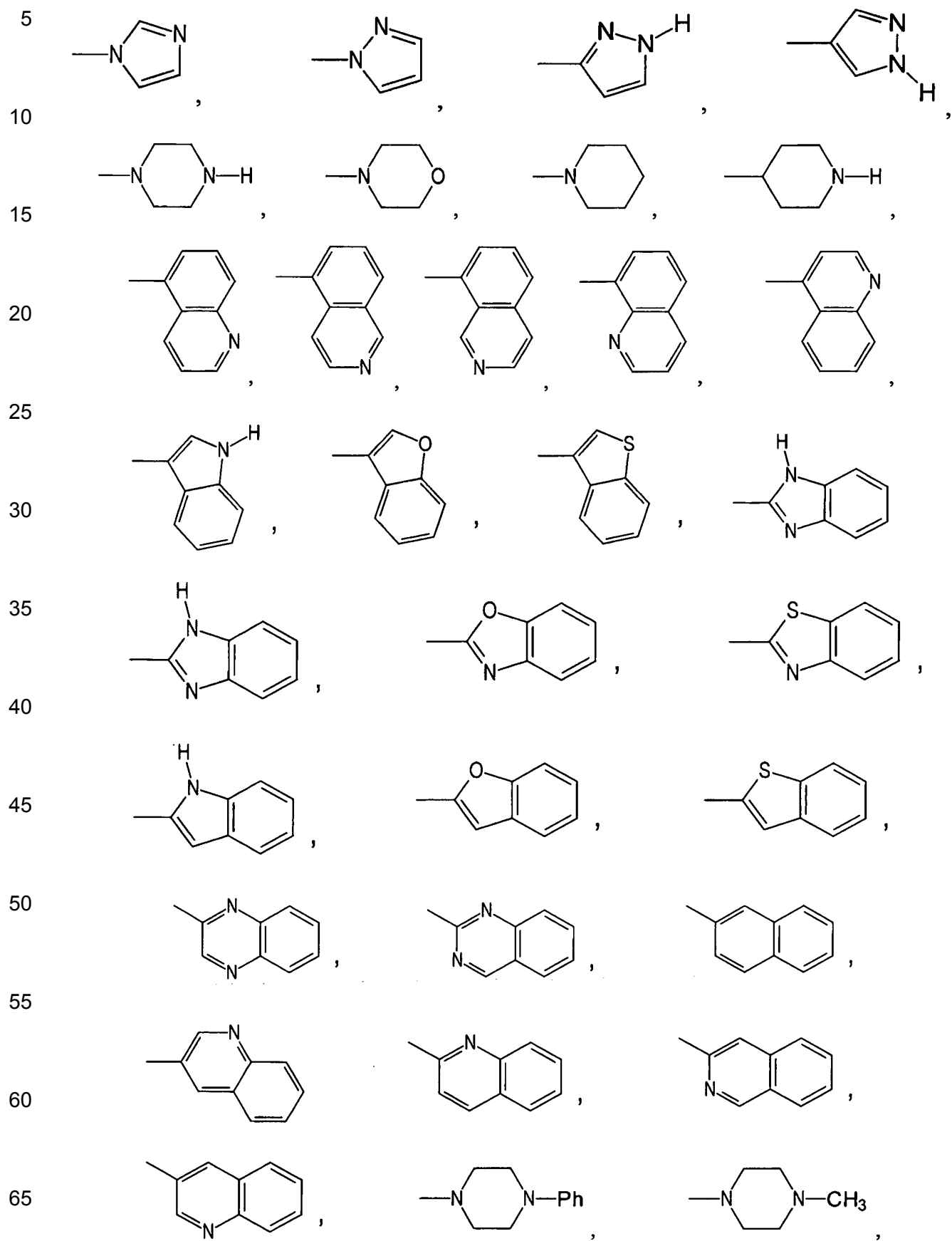
Preferiblemente, R<sup>136</sup> representa -CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-O-CH<sup>2</sup>R<sup>22</sup>; y R<sup>22</sup> representa -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

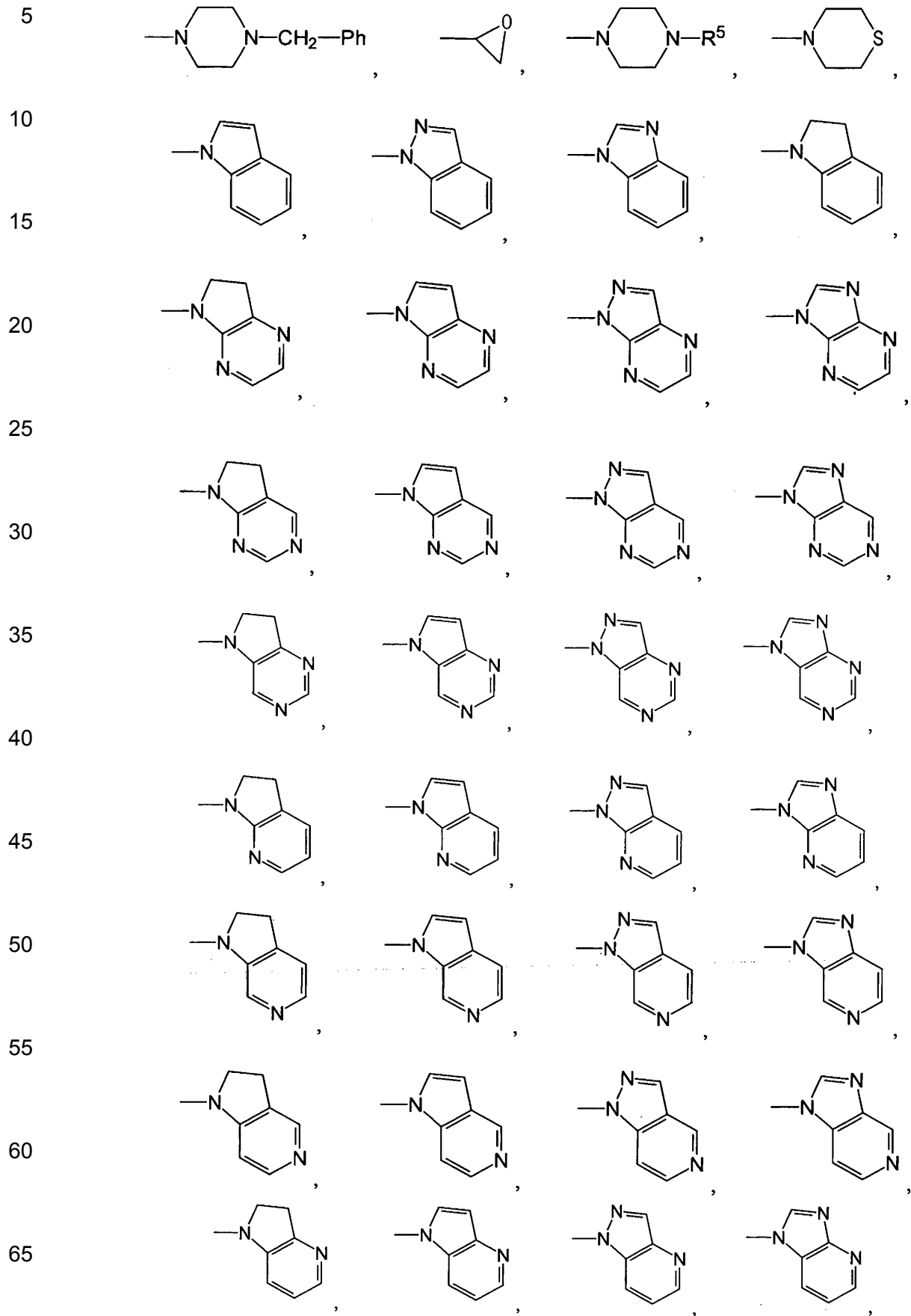
Preferiblemente, R<sup>136</sup> representa -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>R<sub>22</sub>; y R<sub>22</sub> representa -H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

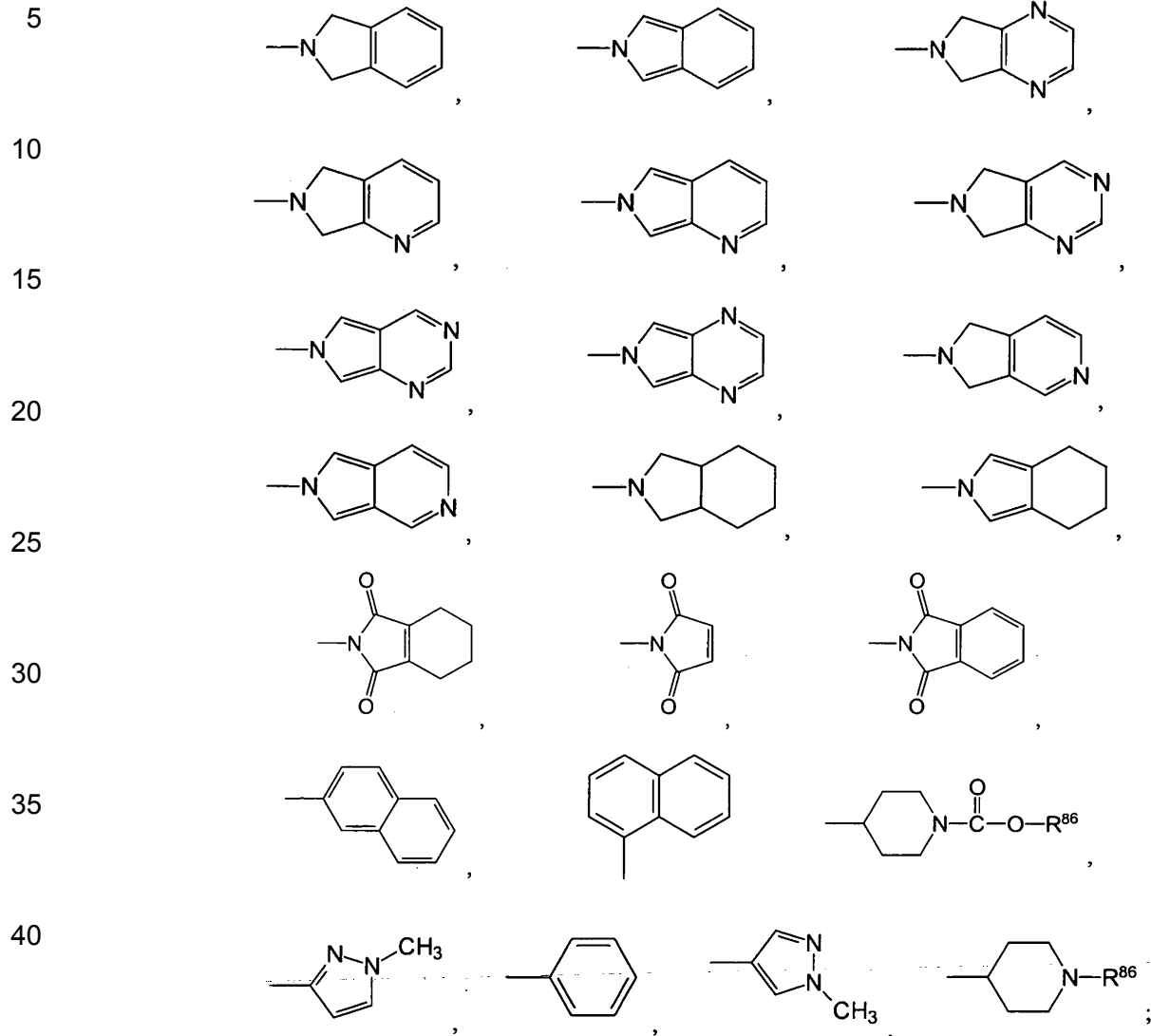
Preferiblemente, R<sup>136</sup> representa -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

[0044] R<sup>113</sup> representa preferiblemente



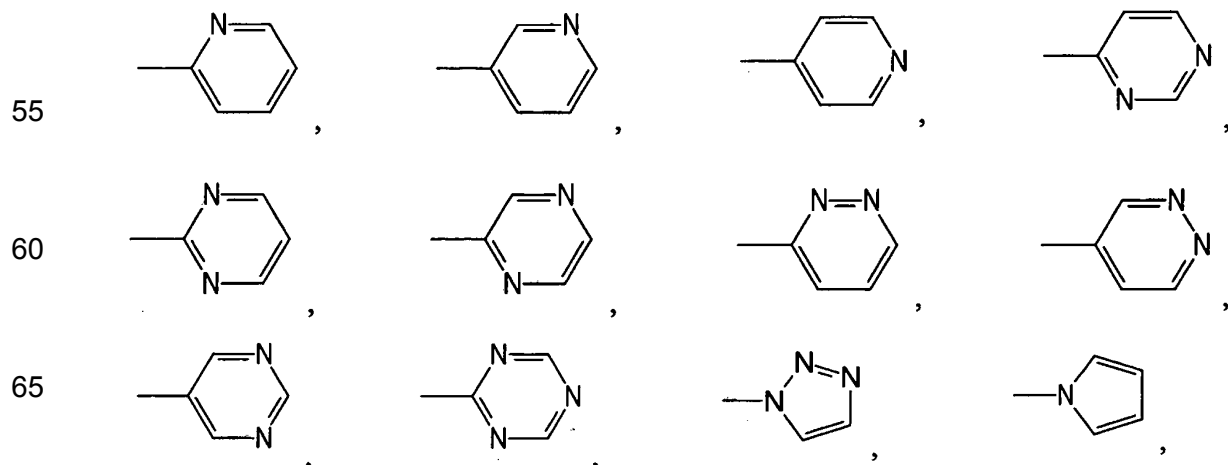


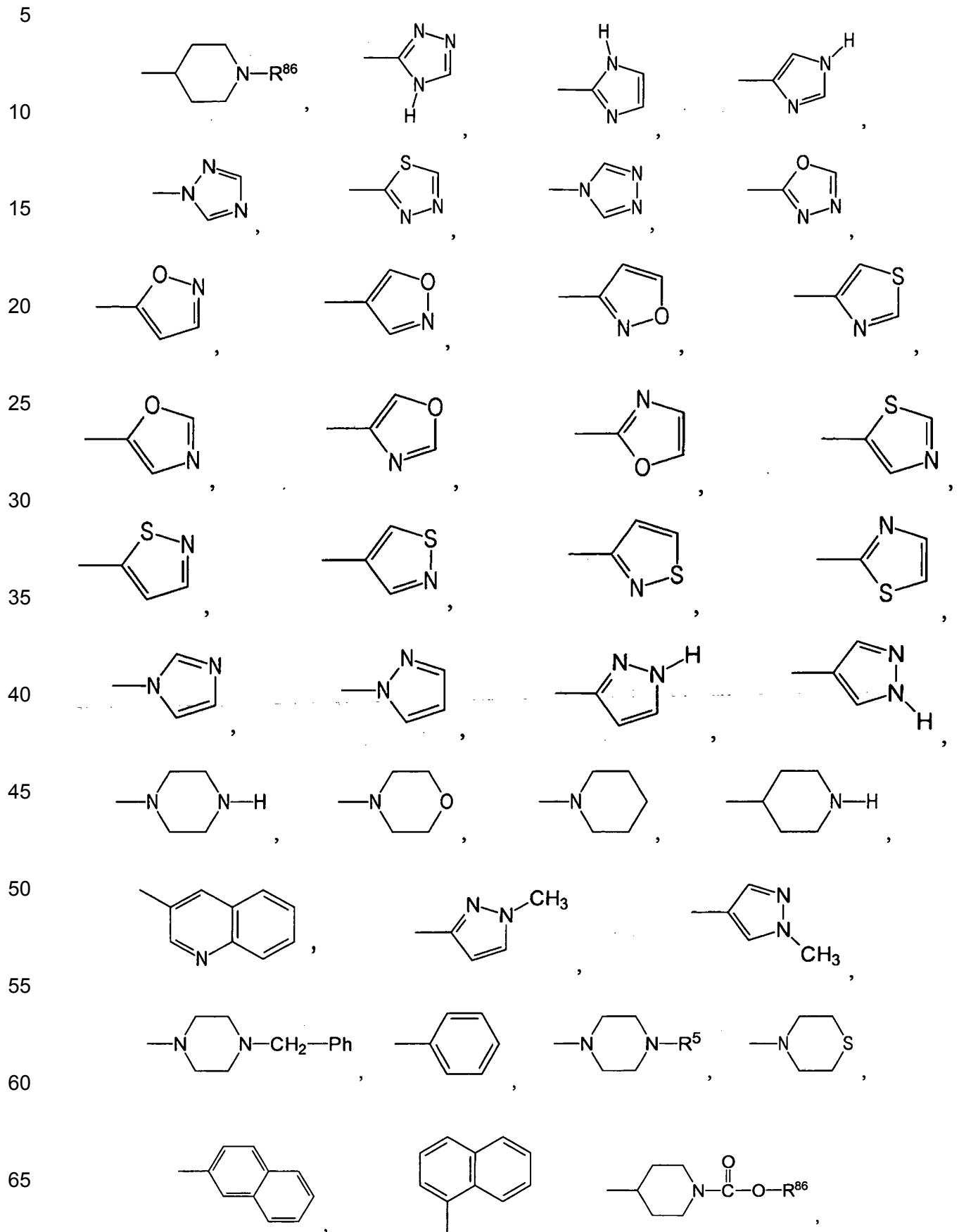




donde los residuos  $R^{113}$  anteriormente mencionados pueden sustituirse por uno o más sustitutos a partir de: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, =O, -R<sup>16</sup>, -R<sup>17</sup>, -R<sup>106</sup>, -O-R<sup>107</sup>, -R<sup>108</sup>, -R<sup>109</sup>, y donde R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>100</sup>, R<sup>101</sup>, R<sup>102</sup>, R<sup>103</sup>, R<sup>106</sup>, R<sup>107</sup>, R<sup>108</sup>, R<sup>109</sup>, R<sup>113</sup>, y R<sup>136</sup> tienen los significados indicados en el presente documento.

50 **[0045]** Preferiblemente, R<sup>113</sup> representa



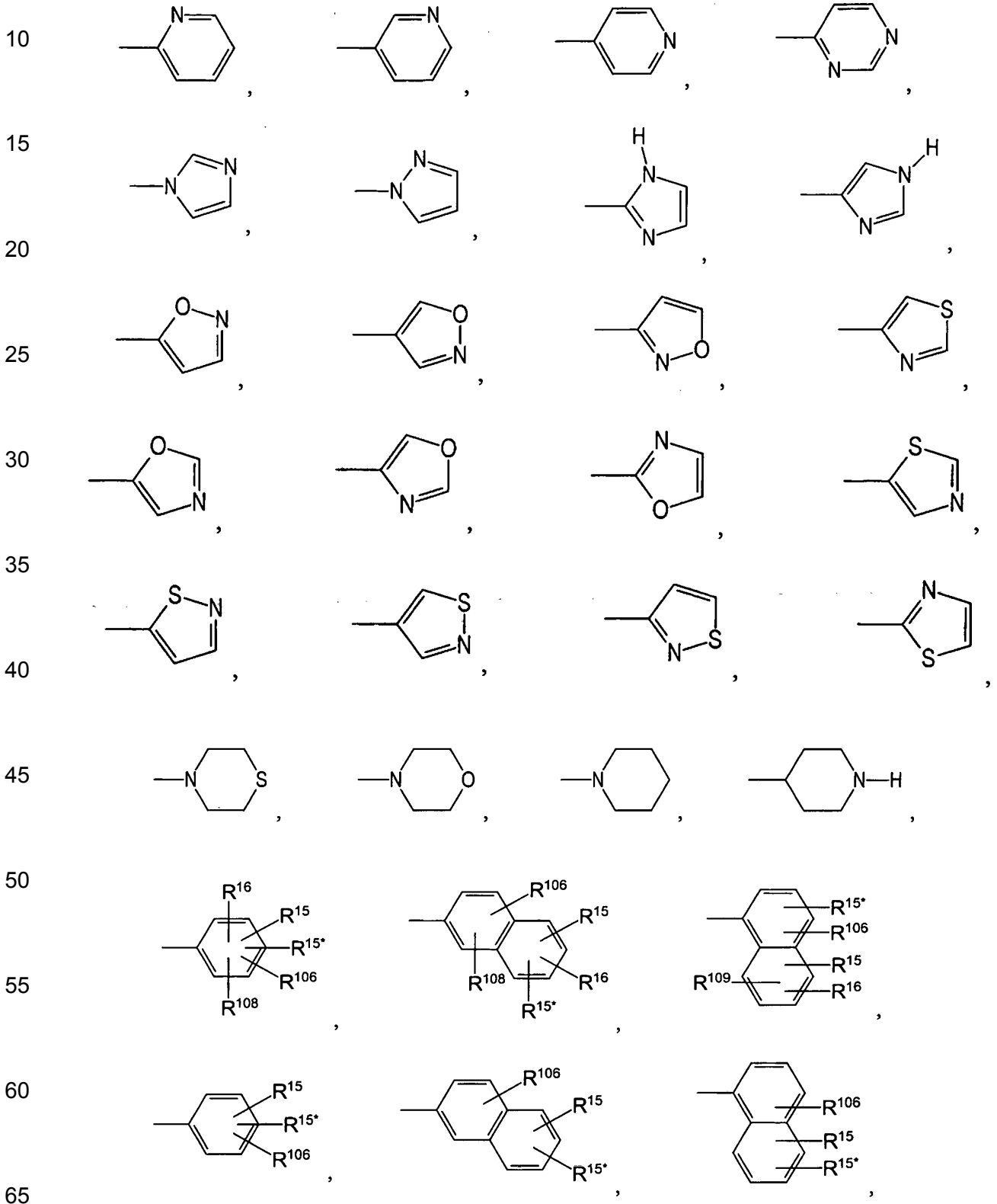




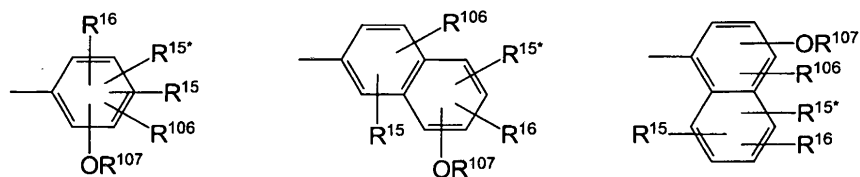
donde los residuos R113 anteriormente mencionados pueden sustituirse con uno o más sustitutos elegidos a partir de -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, =O, -R<sup>16</sup>, -R<sup>17</sup>, -R<sup>106</sup>, -O-R<sup>107</sup>, -R<sup>108</sup>, -R<sup>109</sup>, y donde R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>100</sup>, R<sup>101</sup>, R<sup>102</sup>, R<sup>103</sup>, R<sup>106</sup>, R<sup>107</sup>, R<sup>108</sup>, R<sup>109</sup>, R<sup>113</sup>, y R<sup>136</sup> tienen los significados que se indican en el presente documento.

5

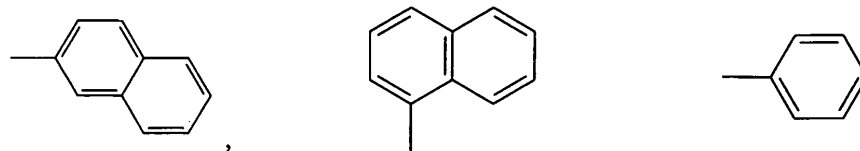
[0046] Preferiblemente, R<sup>113</sup> representa



5



10



15

20

donde  $R^{15}$ ,  $R^{15^*}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{106}$ ,  $R^{107}$ ,  $R^{108}$ , y  $R^{109}$  tienen los significados que se indican en el presente documento y preferiblemente  $R^{109}$  representa -H,  $-C\equiv CH$ , o  $-CH_2-C\equiv CH$ ; y  $R^{16}$ ,  $R^{106}$  y  $R^{107}$  representan de forma mutuamente independiente -H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-Ph$ ,  $-CH_2-Ph$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-C_5H_{11}$ ,  $-CH(CH_3)-C_3H_7$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_2-C_2H_5$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(C_2H_5)_2$ ,  $-C_2H_4-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_6H_{13}$ ,  $-C_3H_6-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-CH(CH_3)C_4H_9$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-C(CH_3)_2-C_2H_5$ ,  $-C(CH_3)_2-C_3H_7$ ,  $-C(CH_3)_2-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_2H_4-C(CH_3)_3$ ,  $-CH(CH_3)-C(CH_3)_3$ ;

25

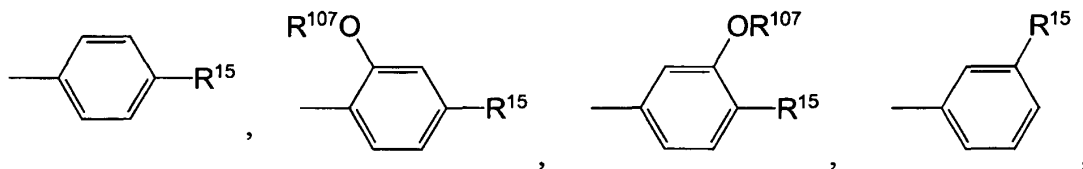
y  $R^{15}$  y  $R^{15^*}$  representan de forma mutuamente independiente -H,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-C_2H_4-N(CH_3)_2$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $=O$ ;

30

Preferiblemente,  $R^{15}$  y  $R^{15^*}$  representan de forma mutuamente independiente -H,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-C_2H_4-N(CH_3)_2$ , y preferiblemente,  $R^{16}$  representa -H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_2H_5$ ;  $R^{106}$  representa, preferiblemente -H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_2H_5$ ; y  $R^{107}$  representa, preferiblemente -H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-Ph$ ,  $-CH_2-Ph$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-C_4H_9$ ;

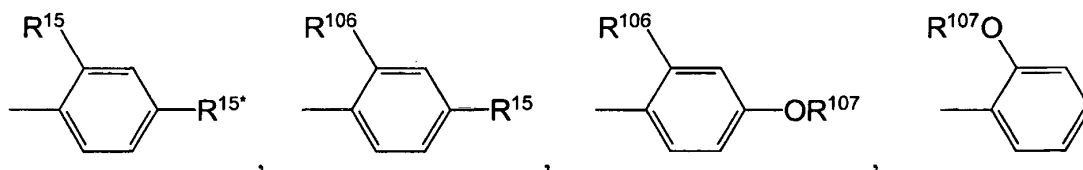
Preferiblemente,  $R^{113}$  representa

35



40

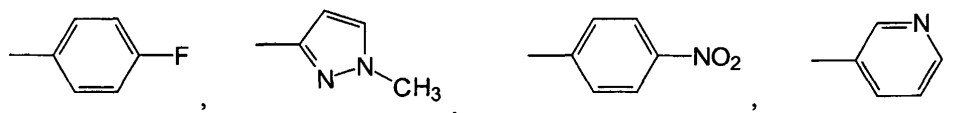
45



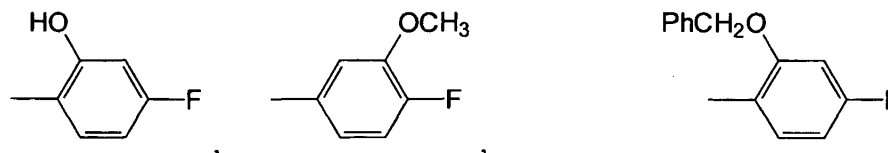
50

Los residuos para  $R^{14}$  probados por medio de ejemplos y de esa forma son los residuos preferidos, son: -H,  $-Br$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_3H_7$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-Ph$ ,  $-CH_2-OCH_2-$   $CF_3$

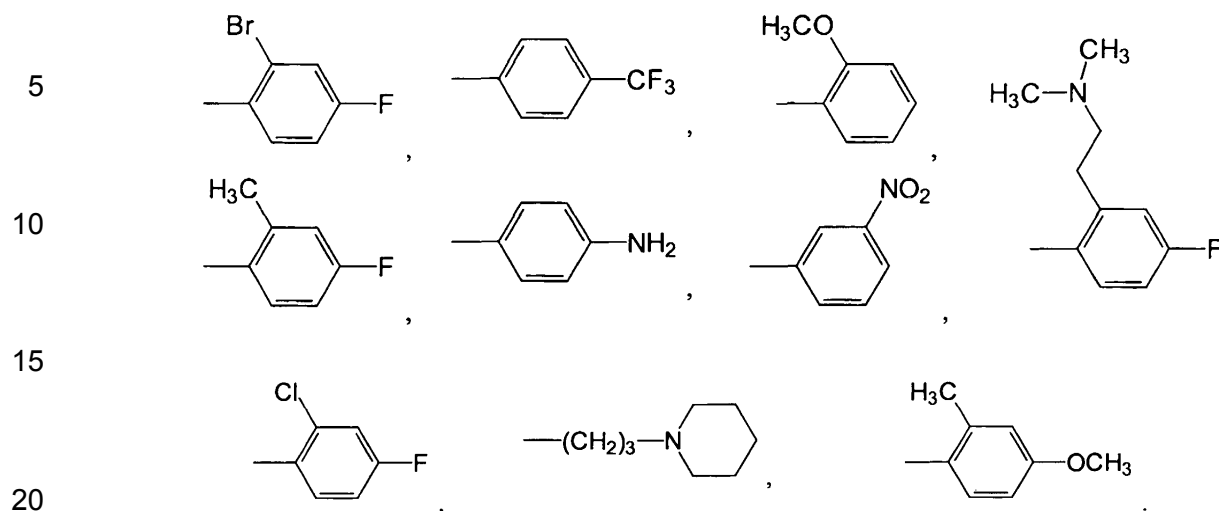
55



60



65



**[0047]** En caso de que  $R^{14}$  esté unido a un átomo de nitrógeno,  $R^{14}$  no representa -Br.

25 **[0048]** Preferiblemente,  $R^{13}$  representa -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; preferiblemente,  $R^{13}$  representa -H, -OH, -F, -Cl, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, o -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>. Preferiblemente,  $R^{13}$  representa -H, -OH, -F, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, o -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

30 Preferiblemente,  $R^{13}$  representa -H, -F, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, o -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

**[0049]** Preferiblemente,  $R^{12}$  representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>19</sup>, -NR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -O-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -OPh, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>94</sup>, -OR<sup>94</sup>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; y  $R^{94}$  representa preferiblemente -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>-CR<sup>67</sup>R<sup>68</sup>-CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>R<sup>60</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>-CR<sup>67</sup>R<sup>68</sup>R<sup>58</sup>, y  $R^{58}$  -  $R^{68}$  preferiblemente representa, de forma mutuamente independiente, -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>71</sup>, -O-R<sup>71</sup>, -R<sup>72</sup>, -O-R<sup>95</sup>, -R<sup>96</sup>, -O-R<sup>104</sup>, -R<sup>105</sup>, -CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>H, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; donde  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{71}$ ,  $R^{72}$ ,  $R^{95}$ ,  $R^{96}$ ,  $R^{104}$ , y  $R^{105}$  tienen los significados que se indican en este documento.

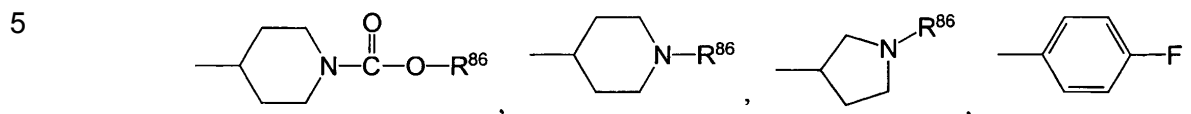
50 **[0050]** Preferiblemente,  $R^{12}$  representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -O-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -OPh, -NO<sub>2</sub>, -R<sup>94</sup>, -OR<sup>94</sup>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>; y  $R^{94}$  representa preferiblemente -CR<sup>59</sup>R<sup>59</sup>R<sup>60</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>R<sup>58</sup>, -CR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>-CR<sup>61</sup>R<sup>62</sup>-CR<sup>63</sup>R<sup>64</sup>-CR<sup>65</sup>R<sup>66</sup>-CR<sup>67</sup>R<sup>68</sup>R<sup>58</sup>, y  $R^{59}$  -  $R^{68}$  representan de forma mutuamente independiente -H, -NH<sub>2</sub>, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; y  $R^{58}$  representa preferiblemente -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -

55

60

65

OC2H5, -OC3H7, -OCH(CH3)2, -OC4H9, -OCH2-CH(CH3)2, -OCH(CH3)-C2H5, -OC(CH3)3, -OC5H11, -OCH2-C(CH3)3, -OCH(C2H5)2, -OC2H4-CH(CH3)2, -OC6H13, -OPh, -OCH2-Ph, -NHCH3, -NHC2H5, -NHC3H7, -NHCH(CH3)2, -NHC(CH3)3, -N(CH3)2, -N(C2H5)2, -N(C3H7)2, -N[CH(CH3)2]2, -N[C(CH3)3]2,

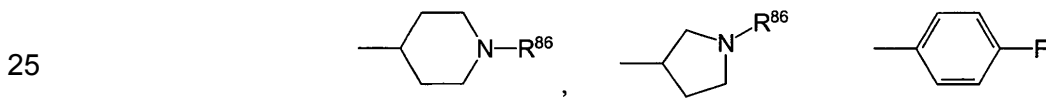


10 donde R<sup>86</sup> tiene los significados que se indican en este documento.

**[0051]** Preferiblemente, R<sup>12</sup> representa -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH2, -CH2F, -CF3, -CH2-CH2F, -CH2-CF3, ciclo-C3H5, -CH2-ciclo-C3H5, -CH3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)3, -C5H11,

15 -C6H13, -OCH3, -OCF3, -OC2F5, -OC2H5, -OC3H7, -O-ciclo-C3H5, -OCH2-ciclo-C3H5, -O-C2H4-ciclo-C3H5, -O-C3H6-ciclo-C3H5, -OCH(CH3)2, -OC(CH3)3, -OC4H9, -OPh, -NO2, -R94, -OR94, -NHCH3, -NHC2H5, -NHC3H7, -NHCH(CH3)2, -NHC(CH3)3, -N(CH3)2, -N(C2H5)2, -N(C3H7)2, -N[CH(CH3)2]2, -N[C(CH3)3]2; y R<sup>94</sup> representa preferiblemente -CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa preferiblemente -CH3, -CF3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -Ph, -CH2-Ph, -OCH3, -OCF3, -OC2H5,

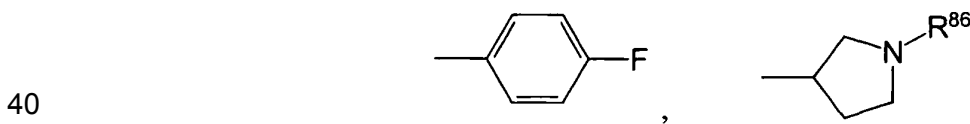
20 -OC3H7, -OCH(CH3)2, -OC4H9, -OCH2-CH(CH3)2, -OCH(CH3)-C2H5, -OC(CH3)3, -OC5H11, -OC6H13, -OPh, -OCH2-Ph, -NHCH3, -NHC2H5, -NHC3H7, -NHCH(CH3)2, -NHC(CH3)3, -N(CH3)2, -N(C2H5)2, -N(C3H7)2,



y R<sup>86</sup> representa preferiblemente -H, -CH3, -CF3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -Ph, -CH2-Ph.

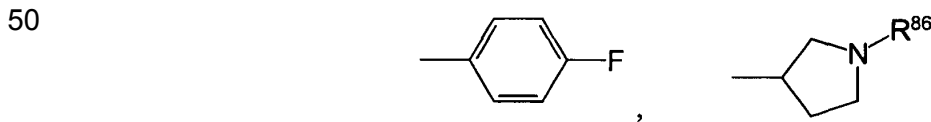
30 **[0052]** Todavía más preferible, R<sup>12</sup> representa -H, -F, -Cl, -Br, -CF3, ciclo-C3H5, -CH3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -OH, -NH2, -OCH3, -OCF3, -OC2H5, -OC3H7, -O-ciclo-C3H5, -OCH2-ciclo-C3H5, -OCH(CH3)2, -OC(CH3)3, -OC4H9, -NO2, -N(CH3)2, -N(C2H5)2, -N(C3H7)2, -OCH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa preferiblemente -CH3, -CF3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -Ph, -OCH3, -OCF3, -OC2H5, -OC3H7, -OCH(CH3)2, -N(CH3)2, -N(C2H5)2, -N(C3H7)2,

35



y R<sup>86</sup> representa preferiblemente -H, -CH3, -CF3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2.

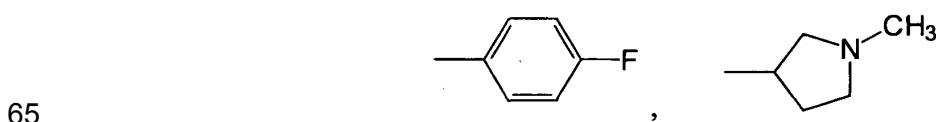
45 **[0053]** Preferiblemente, R<sup>12</sup> representa -H, -F, -Cl, -Br, -CF3, ciclo-C3H5, -CH3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -OH, -NH2, -OCH3, -OCF3, -OC2H5, -OC3H7, -O-ciclo-C3H5, -OCH2-ciclo-C3H5, -OCH(CH3)2, -OC(CH3)3, -OC4H9, -NO2, -OCH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa preferiblemente -Ph, -OCH3, -OCF3, -OC2H5, -N(CH3)2, -N(C2H5)2,



55 y R<sup>86</sup> representa preferiblemente -H, -CH3, -CF3, -C2H5.

**[0054]** Los residuos R<sup>12</sup> probados por medio de ejemplos y por lo tanto, que son los residuos preferidos, son: -H, -Br, -CH3, -NH2, -OCH3, -OC2H5, -OCH2-ciclo-C3H5, -OCH(CH3)2, -NO2, -OCH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -OCH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, -CH<sup>2</sup>-CH<sup>2</sup>R<sup>58</sup>, y R<sup>58</sup> representa preferiblemente -Ph, -OCH3, -N(CH3)2,

60



[0055] Si  $R^{12}$  estuviese unido a un átomo de nitrógeno,  $R^{12}$  preferiblemente no representará un grupo de alcoxi ni a un halógeno y representará preferiblemente los grupos y los grupos preferibles que se mencionan en este documento y que están unidos a través de un átomo de carbono al átomo del anillo de nitrógeno.

5 [0056] El alcance del presente invento también incluye N-óxidos de los compuestos de la fórmula (I) anterior. En general, dichos N-óxidos podrían formarse por medios convencionales, como la reacción al compuesto de la fórmula I con oxone en presencia de alúmina húmeda.

10 [0057] La expresión tautómero se define como compuesto orgánico que es interconvertible por medio de una reacción química llamada tautomerización. La tautomerización puede catalizarse preferiblemente por medio de bases o ácidos u otros compuestos adecuados.

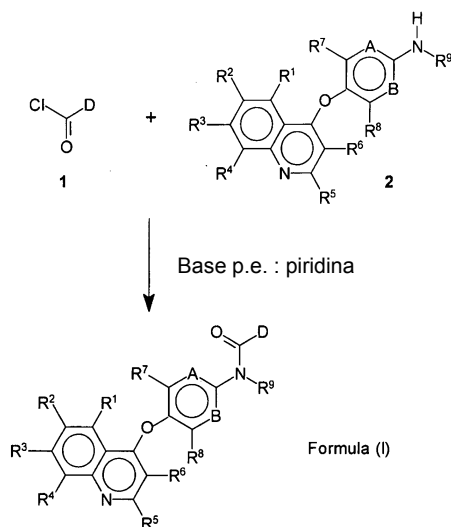
15 [0058] Los compuestos del presente invento podrían formar sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos. Los expertos en la materia conocerán bien ejemplos de ácidos adecuados para dicha formación de sales por adición de ácidos como: ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido p-aminosalicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido metanesulfónico, ácido etanesulfónico, ácido nitroso, ácido hidroxietanesulfónico, ácido etiloesulfónico, ácido p-toluenesulfónico, ácido naftilsulfónico, ácido sulfanílico, ácido camforsulfónico, ácido chino, ácido mandélico, ácido o-metilomandélico, ácido de hidrógeno-benzenesulfónico, ácido pícrico, ácido adípico, ácido D-o-toliltartárico, ácido tartrónico, ácido (o, m, p)-toluico, ácido sulfónico naftilamino, ácido trifluoroacético, y otros ácidos minerales o carboxílicos. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre de los compuestos de la fórmula (I) con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la forma convencional conocida por los expertos en la materia.

25 [0059] Los compuestos del invento podrían existir en varias formas polimórficas diferentes.

30 [0060] En caso de que compuestos del invento porten grupos ácidos, las sales también podrían formarse con bases inorgánicas u orgánicas. Algunos ejemplos de bases inorgánicas u orgánicas adecuadas son: NaOH, KOH, NH<sub>4</sub>OH, hidróxido tetraalquilamonio, lisina o arginina y otros similares. Las sales podrían prepararse de forma convencional usando métodos conocidos en este ámbito, como por medio del tratamiento de una solución del compuesto de la fórmula general (I) con una solución de un ácido, seleccionado de entre el grupo mencionado antes.

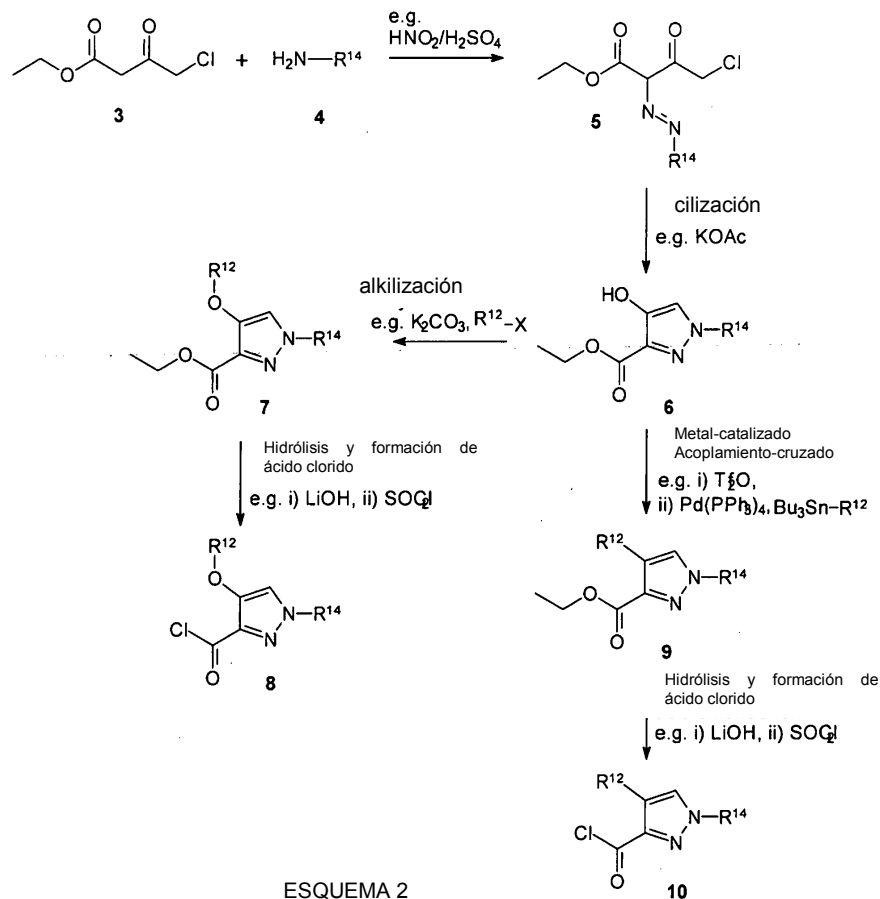
### 35 Síntesis de compuestos

40 [0061] En el **Esquema 1** se muestra el método para preparar compuestos de la fórmula (I). La reacción del cloruro ácido **1** y la anilina **2** se lleva a cabo en presencia de una base como piridina y opcionalmente en un disolvente inerte como DCM (diclorometano). Muchos de los cloruros ácidos **1** no se encuentran disponibles comercialmente. Los cloruros ácidos **1** también se pueden preparar a partir de ácidos carboxílicos disponibles comercialmente por medio de procedimientos estándar, usando cloruro tionil o cloruro olaxil como reactivos. De forma alternativa, podrían acoplarse directamente los ácidos carboxílicos a los anilinos **2** de acuerdo con procedimientos estándar, como utilizando HBTU (N,N,N',N'-Tetrametilo-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato) o HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato) para dar compuestos de la fórmula (I).



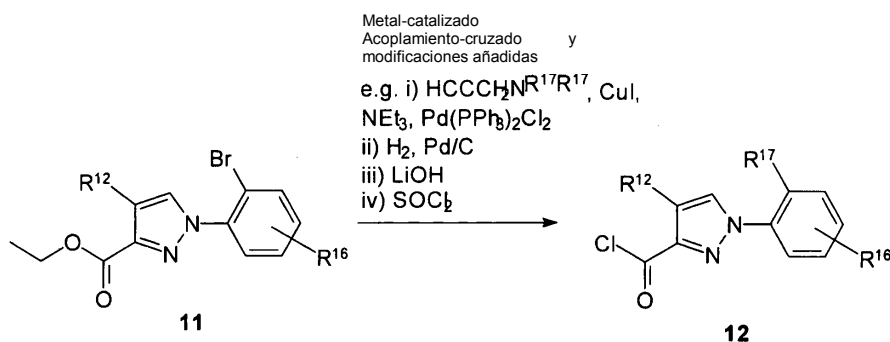
Esquema 1

[0062] La síntesis de los pirazoles sustituidos **8/10** se muestra en el **Esquema 2**. Los derivados de diazonio **5** se obtienen por medio de la reacción de etilo 4-cloro-3-oxo-butanoato **3** con diferentes anilinas **4**. La ciclización sucesiva de **5** a los pirazoles correspondientes **6** puede conseguirse usando una base como KOAc (acetato de potasio), tal y como se describe en las publicaciones especializadas (Chattaway, F.D.; Ashworth, D.R.; Grimwalde, M. Journal de la Chemical Society 1935, 117-120). El grupo de hidroxilo de **6** puede modificarse por alquilación, por ejemplo usando yoduro de etilo y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en DMF (dimetilofornamido) para dar pirazol **7**. De forma alternativa, la fracción de hidroxilo de **6** puede convertirse al correspondiente triflato que puede usarse para acoplos cruzados metalcatalizados para conseguir derivados **9**. Finalmente, la hidrólisis de **7/9** y la sucesiva formación de cloruro ácido producen **8/10**.



ESQUEMA 2

[0063] En el **Esquema 3** se muestra una modificación de los sustitutos del pirazol **11**. El derivado de bromido **11** puede usarse en acoplos cruzados de catálisis metálica, por ejemplo en las condiciones de Sonogashira usando un alquino, yoduro de cobre y dicloro-bis (trifenilfosfina)paladio en presencia de una base como NEt<sub>3</sub> (trietilamina). Las modificaciones sucesivas producen el derivado de pirazol **12**.



**[0064]** La síntesis de las anilinas **2** se muestra en el **Esquema 4**. Aquí, el derivado de quinolina **13** está sujeto a la sustitución aromática nucleofílica del derivado fluoro(hetero)aromático adecuado **14**. La reducción sucesiva del nitro derivado **15** produce las anilinas **2**.

5

10

15

20

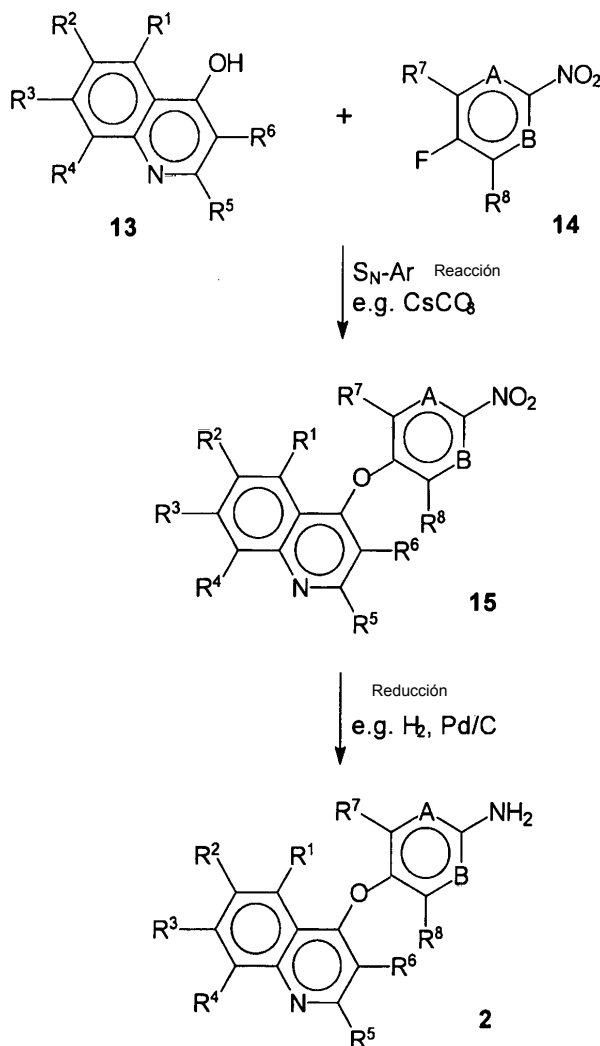
25

30

35

40

45



Los compuestos farmacéuticos que se preparan de acuerdo con el presente invento comprenden, como mínimo, un compuesto de acuerdo con el presente invento como ingrediente activo junto con, como mínimo, un portador farmacológicamente aceptable (por ejemplo, no-tóxico), excipiente y/o disolvente. Los compuestos farmacéuticos del presente invento pueden prepararse en un portador convencional sólido o líquido o disolvente y un adyuvante convencional preparado farmacológicamente a un nivel adecuado de dosis de forma conocida. Las preparaciones preferibles se adaptan para aplicación oral. Estas formas de administración incluyen, por ejemplo, píldoras, pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, en polvo y en depósito.

50

55

**[0065]** Además, el presente invento también incluye preparados farmacológicos para aplicación por vía parenteral, incluida la aplicación dérmica, intradérmica, intragástrica, intracutánea, intravascular, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, intravaginal, intrabucal, percutánea, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, o transdérmica, cuyas preparaciones, además de los transportes y/o diluyentes habituales contienen como mínimo un compuesto de acuerdo con el presente invento y/o una sal aceptable farmacológicamente como ingrediente activo.

60

65

**[0066]** Los compuestos farmacológicos preparados de acuerdo con el presente invento que contienen como mínimo un compuesto de acuerdo con el presente invento y/o una sal aceptable farmacológicamente como ingrediente activo se administrará, normalmente, conjuntamente con materiales portadores adecuados a respecto de la forma de administración pretendida, por ejemplo, para su administración oral en forma de píldoras, pastillas, cápsulas (estén rellenas de sólidos, semi-sólidos o líquido), textura en polvo transformable, geles, elixires, gránulos dispersables, siropes, suspensiones y otros similares, y de acuerdo con las prácticas farmacológicas convencionales. Por ejemplo,

- 5 para la administración oral en forma de pastillas o cápsulas, el componente activo del medicamento podría combinarse con cualquier portador no-tóxico aceptable en farmacia, preferiblemente con un portador inerte como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etilo (cápsulas llenas de líquido) y otros similares. Además, los ligantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados también podrían incorporarse a la pastilla o cápsula. Las preparaciones en polvo y las pastillas podrían contener aproximadamente entre 5 y 95 % del peso de los derivados de acuerdo con la fórmula general (I) u otros compuestos semejantes o la sal farmacológicamente activa como ingrediente activo.
- 10 **[0067]** Entre los ligantes adecuados se incluyen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, endulzantes procedentes del maíz, gomas naturales y sintéticas, como la acacia, el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietileno glicol y las ceras. Entre los lubricantes adecuados podría encontrarse el ácido bórico, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y otros parecidos. Entre los desintegrantes adecuados se incluye el almidón, la metilcelulosa, la goma guar y otros semejantes. También podrían incluirse agentes edulcorantes y saborizantes, igual que conservantes, cuando sea adecuado. Los desintegrantes, diluyentes, lubricantes, ligantes, etc se argumentan más detalladamente a continuación.
- 15 **[0068]** Además, los compuestos farmacológicos del presente invento podrían formularse en liberación prolongada para proporcionar la liberación controlada de uno o más componentes o ingredientes activos para mejorar el efecto o efectos terapéuticos, por ejemplo, la actividad anticancerígena o la actividad contra las metástasis de cáncer y otros similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación prolongada incluyen pastillas con capas de tasas de desintegración variables o matrices de polimérica impregnados con los componentes activos y en forma de pastilla o cápsulas que contengan dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.
- 20 **[0069]** Las preparaciones con forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. A modo de ejemplo, podría hablarse de agua o de soluciones de agua/propilenglicol para inyecciones por vía parenteral o de la adición de edulcorantes u opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Los preparados en forma líquida también podrían incluir soluciones para su administración intranasal.
- 25 **[0070]** Las preparaciones en aerosol adecuadas para su inhalación podrían incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que podrían estar presentes en combinación con un portador farmacológicamente aceptable como un gas inerte comprimido, como por ejemplo el nitrógeno.
- 30 **[0071]** Para preparar supositorios, en primer lugar se derrite una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos como la manteca de cacao, a continuación se dispersa de forma homogénea el ingrediente activo en el interior, por ejemplo, agitando. La mezcla fundida y homogénea se vierte en moldes de tamaño adecuado, se deja enfriar y de esa forma se solidifica.
- 35 **[0072]** También se incluyen las preparaciones en forma sólida, que están preparadas para convertirse, poco tiempo antes de su uso, a preparados en forma líquida para su administración por vía oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.
- 40 **[0073]** Los compuestos que se fabrican de acuerdo con el presente invento podrían prepararse para su uso transdérmico. Los compuestos transdérmicos podría tener forma de crema, loción, aerosol y/o emulsión y podrían incluirse en un parche transdérmico de la matriz tipo reservorio, como se conoce en este ámbito para este objetivo.
- 45 **[0074]** El término cápsula en el presente documento se refiere a un contenedor específico hecho, por ejemplo, de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos o gelatinas desnaturalizadas o almidón para contener compuestos que incluyen los ingredientes activos. Las cápsulas con carcasa dura normalmente se hacen con gelatinas hechas de geles de alta fuerza a partir de huesos o piel de cerdo. En sí misma, la cápsula podría contener pequeñas cantidades de colorante, agentes de opacidad, plastificantes y/o conservantes.
- 50 **[0075]** Por pastilla se entiende una dosis en forma comprimida o moldeada que incluye los ingredientes activos junto con diluyentes adecuados. La pastilla podría prepararse por la compresión de mezclas o granulados obtenidos a partir de granulación húmeda, granulación seca o compactación, métodos conocidos por los expertos en este ámbito.
- 55 **[0076]** Por "oralmente" nos referimos a los ingredientes activos dispersados o solubilizados en una matriz hidrofílica semi-sólida.
- 60 **[0077]** Por "textura en polvo transformable" entendemos mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes adecuados que pueden suspenderse, por ejemplo, en agua o en zumo.
- 65 **[0078]** Los diluyentes adecuados son sustancias que normalmente crean la principal fracción de la composición o de la dosis. Los diluyentes adecuados pueden ser azúcares como la lactosa, la sacarosa, el manitol o el sorbitol, almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz o la patata, y celulosas como la celulosa microcristalina. La cantidad de disolvente del compuesto puede variar en una gama de entre aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el



95 % del peso del compuesto total, preferiblemente desde aproximadamente el 25 hasta aproximadamente el 75 % del peso, y todavía mejor entre aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 60 % del peso.

5 **[0079]** El término "desintegrantes" hace referencia a materiales añadidos al compuesto para ayudar a la separación (desintegración) y liberación de los ingredientes farmacológicamente activos del medicamento. Los desintegrantes adecuados incluyen almidones, almidones modificados "solubles en agua fría" como el almidón de carboximetilo de sodio, gomas naturales y sintéticas como la de garrofín, karaya, guar, tragacanto y agar, derivados de la celulosa como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa de sodio, celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas reticuladas como la croscarmelosa de sodio, alginatos como el ácido algínico y el alginato de sodio, arcillas como las bentonitas y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante del compuesto podría variar desde aproximadamente un 2 hasta aproximadamente el 20 % del peso del compuesto, preferentemente desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 10 % del peso.

15 **[0080]** Los ligantes son sustancias que se unen o "pegan" entre sí a través de partículas de polvo y hacen que sean cohesivas al formar gránulos, que funcionan como "adhesivo" en la formulación. Los ligantes añaden fuerza cohesiva disponible en el agente diluyente o agrupante. Los ligantes adecuados pueden ser azúcares como la sacarosa, almidones derivados del trigo, del maíz, del arroz y de la patata, gomas naturales como la acacia, gelatina y tragacanto, derivados de las algas como el ácido algínico, alginato de sodio y alginato de ácido amónico, materiales de celulosa como la metilcelulosa, la arboximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, y compuestos inorgánicos como el silicato de y aluminio. La cantidad de ligante presente en el compuesto puede variar desde aproximadamente el 2 hasta aproximadamente el 20 % del peso del compuesto, preferiblemente desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 10 % del peso, y mejor todavía desde aproximadamente el 3 hasta aproximadamente el 6 % del peso.

25 **[0081]** Los lubricantes se refieren a un tipo de sustancias que se añaden a la forma de dosificación para permitir que los gránulos de las pastillas, etc, se liberen del molde, después de su compresión, por medio de la reducción de la fricción o desgaste. Los lubricantes adecuados pueden ser estearatos metálicos como el estearato de magnesio, estearato de calcio o el estearato de potasio, ácido esteárico, ceras con un alto punto de fusión y otros lubricantes solubles en agua como el cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, glicoles de polietileno y D,L-leucina. Los lubricantes normalmente se añaden en el último paso antes de la compresión, ya que tienen que estar presentes en la superficie de los gránulos. La cantidad de lubricante que hay en el compuesto puede variar desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 5 % del peso del compuesto, preferiblemente desde el 0,5 hasta aproximadamente el 2 % del peso y mejor todavía desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 1,5 % del peso del compuesto.

35 **[0082]** Los deslizantes son materiales que evitan la aglomeración de los componentes del compuesto farmacológico y mejoran las características de flujo del granulado, de forma que fluya de manera suave y uniforme. Algunos deslizantes adecuados son el dióxido de silicio y el talco. La cantidad de deslizante del compuesto puede variar desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 5 % del peso del compuesto final, preferiblemente desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2 % del peso.

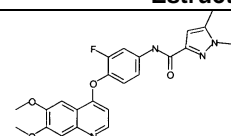
40 **[0083]** Los agentes colorantes excipientes que proporcionan color al compuesto o a la dosis. Dichos excipientes pueden incluir colorantes alimentarios que se adsorben en un adsorbente adecuado, como la arcilla o el óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante podría variar desde aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % del peso del compuesto, preferiblemente desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 1 % del peso.

45 **[0084]** Los compuestos del presente invento son adecuados para su uso en medicina, en concreto en medicina humana, pero también en medicina veterinaria. La dosificación de los compuestos podría definirla un practicante experto de acuerdo con el tipo y la gravedad de la enfermedad que se va a tratar.

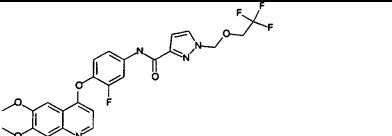
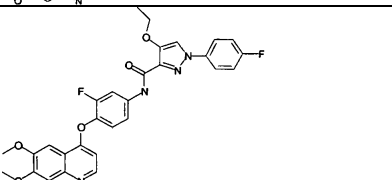
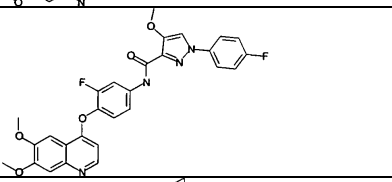
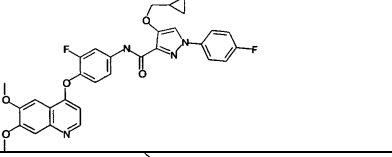
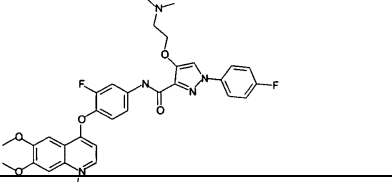
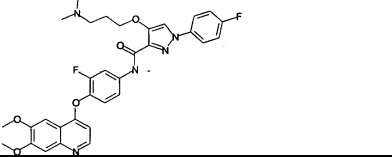
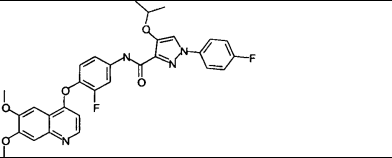
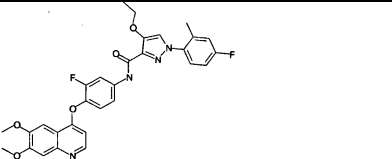
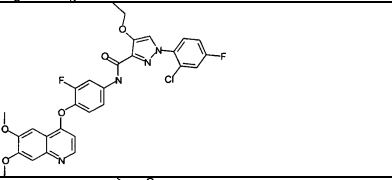
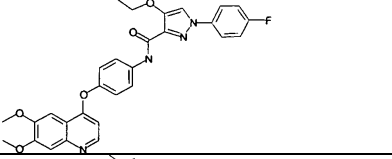
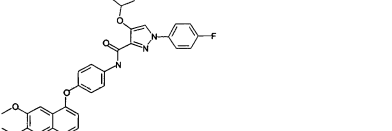
50 **[0085]** Los compuestos del presente invento podrían administrarse como monoterapia o conjuntamente con otros agentes activos, especialmente agentes quimioterapéuticos o anticuerpos antitumorales. Además, podrían usarse en combinación con cirugía y/o radiación.

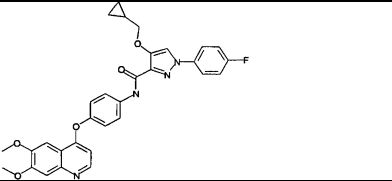
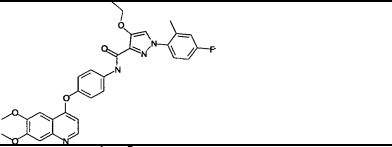
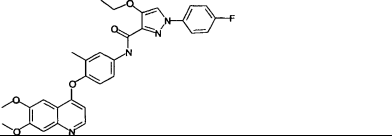
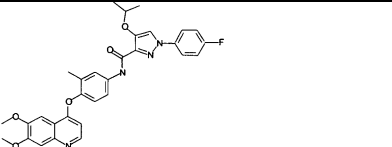
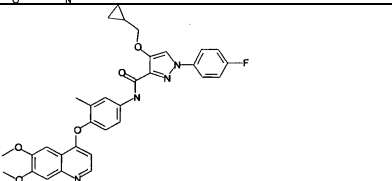
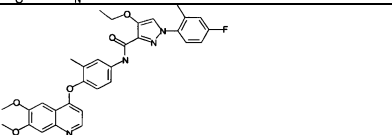
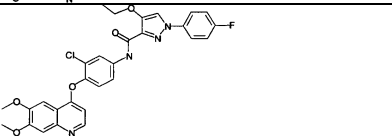
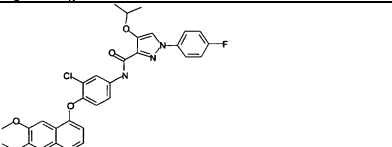
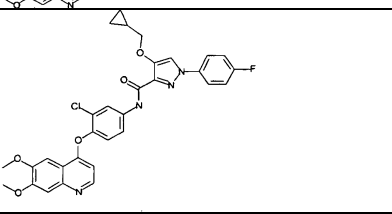
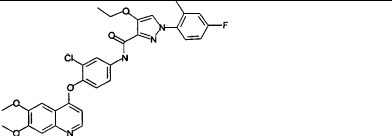
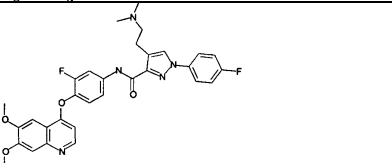
55 **[0086]** Los compuestos preferidos de acuerdo con el presente invento incluyen los compuestos que se presentan en la Tabla 1.

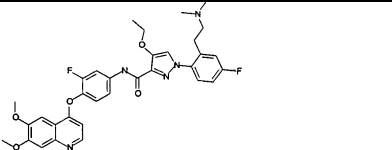
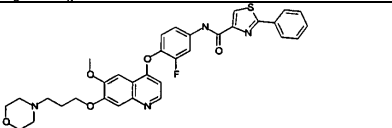
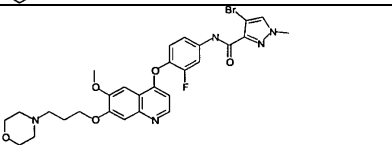
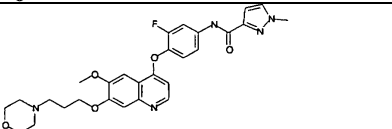
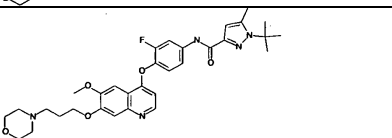
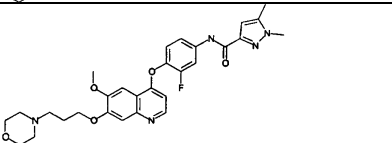
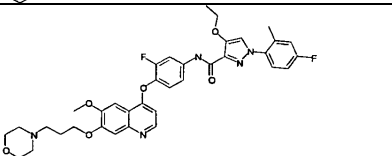
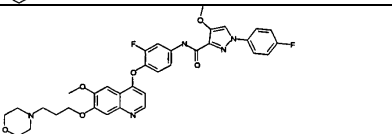
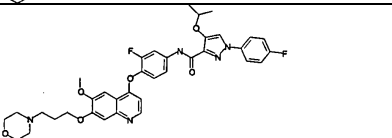
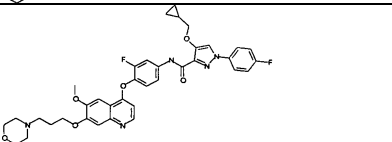
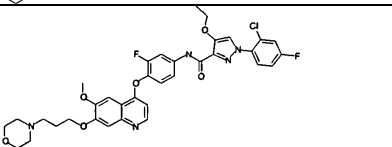
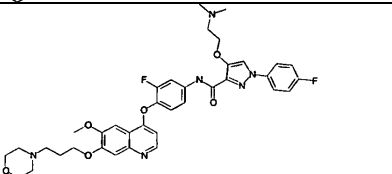
Tabla 1

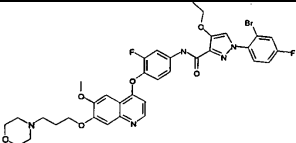
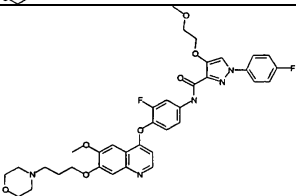
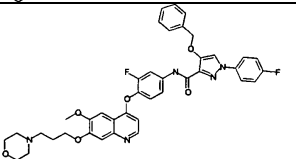
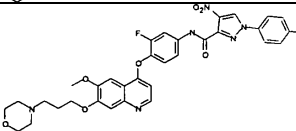
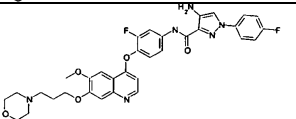
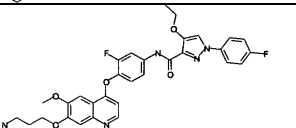
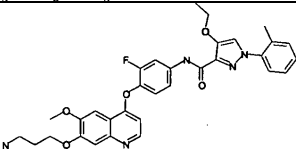
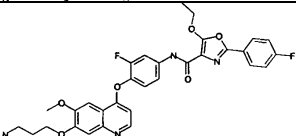
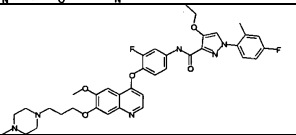
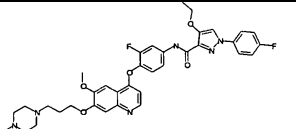
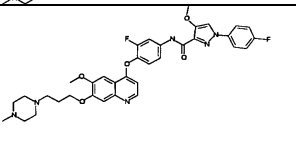
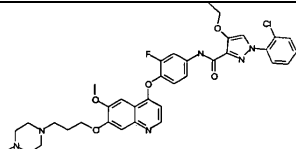
Ejemplo	Estructura	Nomenclatura
1		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1,5-dimetilo-pirazol-3-carboxamida

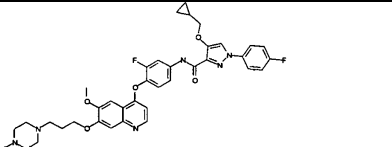
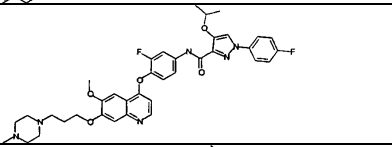
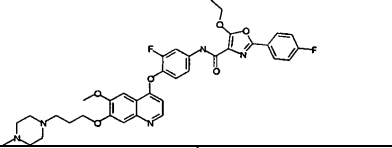
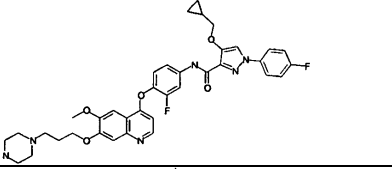
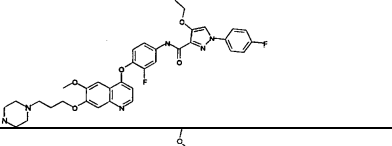
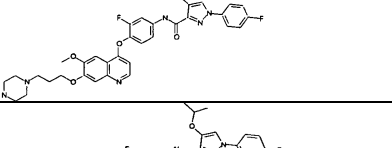
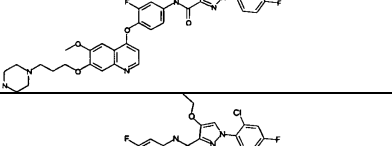
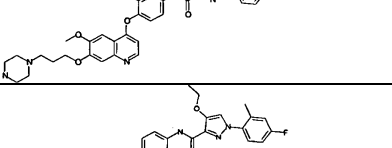
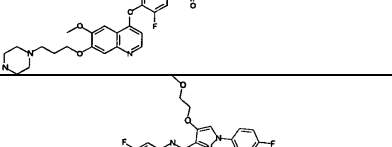
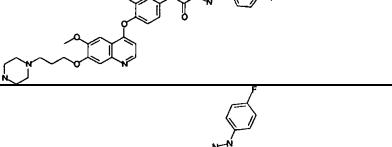
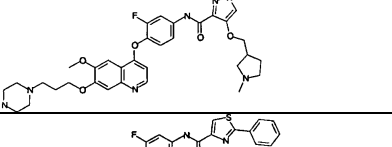
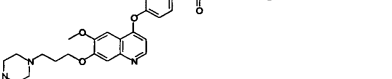
2		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-[4-(trifluorometilo)fenil]tiazole-4-carboxamida
3		4-bromo-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida
4		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida
5		1-tert-butil-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida
6		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]tiazole-2-carboxamida
7		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-metilo-tiazole-4-carboxamida
8		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-metilo-indazole-3-carboxamida
9		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-5-metilo-isoxazole-3-carboxamida
10		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida
11		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-metilo-imidazole-2-carboxamida
12		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-metilo-imidazole-4-carboxamida
13		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-propil-pirazol-3-carboxamida
14		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-[3-(1-piperidil)propil]pirazol-3-carboxamida

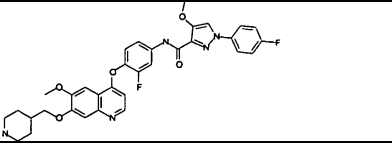
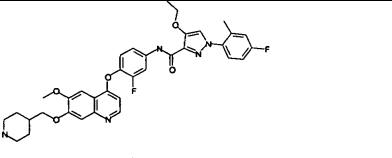
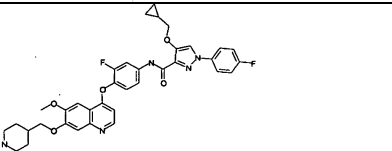
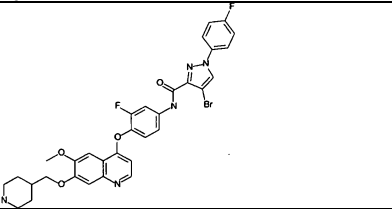
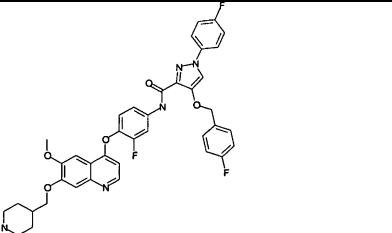
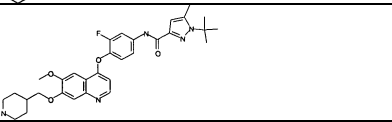
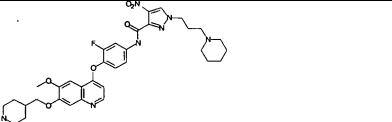
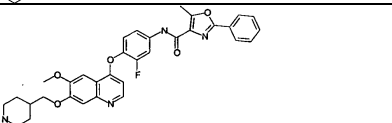
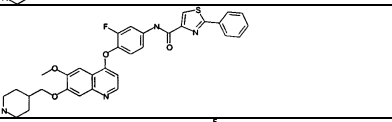
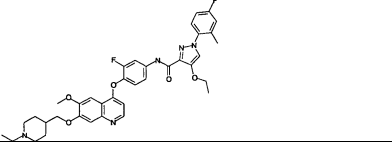
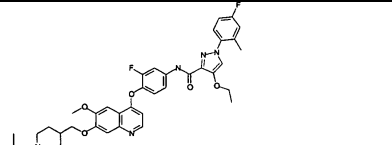
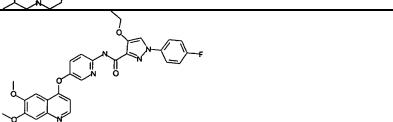
15		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)pirazol-3-Carboxamida
16		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-Carboxamida
17		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida
18		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
19		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-4-(2-dimetilaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
20		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-4-(2-dimetilaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
21		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida
22		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida
23		1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida
24		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
25		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida

26		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
27		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida
28		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
29		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida
30		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
31		N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida
32		N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
33		N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida
34		N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
35		N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida
36		N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-(dimetiloamino)etilo)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

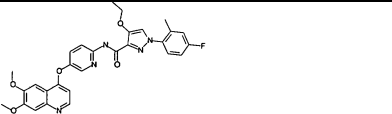
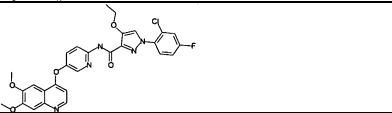
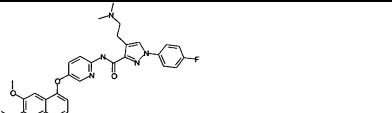
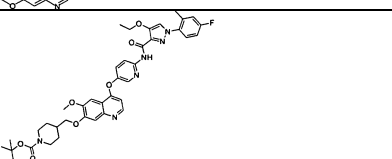
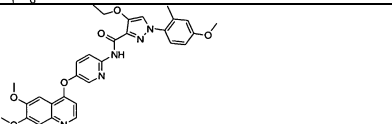
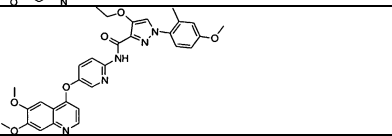
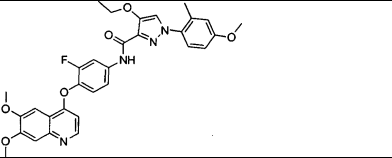
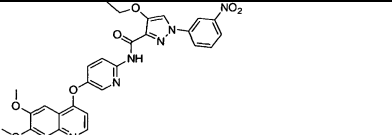
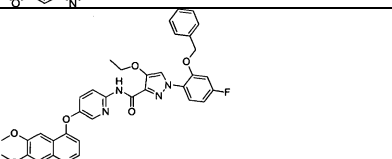
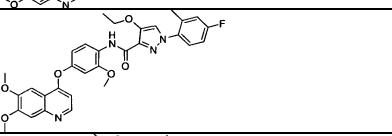
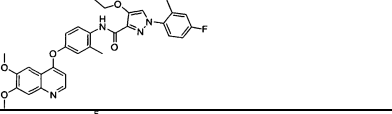
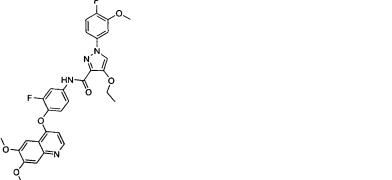
37		N-[4-((6,7-dimethoxy-4-quinolil)oxi)-3-fluorofenil]-1-[2-(2-dimetiloaminoetilo)-4-fluorofenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida
38		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida
39		4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilpirazol-3-carboxamida
40		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-Carboxamida
41		1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilpirazol-3-carboxamida
42		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1,5-dimetilpirazol-3-Carboxamida
43		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
44		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxipirazol-3-carboxamida
45		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida
46		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
47		1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida
48		4-(2-dimetiloaminoetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida

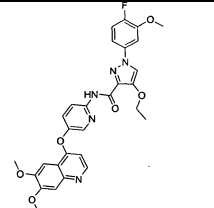
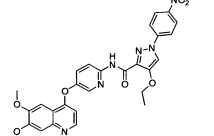
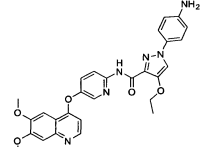
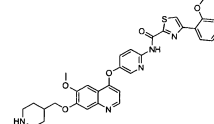
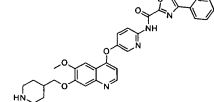
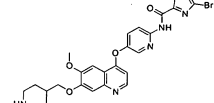
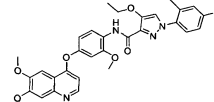
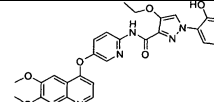
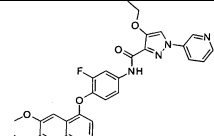
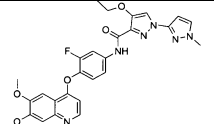
49		1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida
50		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida
51		4-benziloxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
52		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-nitropirazol-3-carboxamida
53		4-amino-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
54		N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
55		N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluorofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
56		N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluorofenil]-5-etoxi-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida
57		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida
58		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-Carboxamida
59		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida
60		1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida

61		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
62		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida
63		5-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida
64		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético
65		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
66		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida
67		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida
68		1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida
69		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
70		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida
71		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazina-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[(1-metilpirrolidina-3-il)metoxi]pirazol-3-carboxamida
72		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida

73		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxipirazol-3-carboxamida
74		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
75		4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
76		4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
77		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-3-carboxamida
78		1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilopirazol-3-carboxamida
79		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-4-nitro-1-[3-(1-piperidil)propil]pirazol-3-carboxamida
80		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-2-fenil-oxazole-4-carboxamida
81		N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida
82		4-etoxi-N-[4-[[7-[(1-etilo-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
83		4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[7-[(1-isobutil-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida
84		N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida



85		N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
86		1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-pirazol-3-Carboxamida
87		N-[5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-(2-dimetiloaminoetilo)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
88		tert-butyl 4-(((4-((6-(4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)piridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolin-7-il)oxi)metilo)piperidine-1-carboxilato
89		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
90		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
91		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
92		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
93		1-(2-(benziloxi)-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carboxamida
94		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-2-metilofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
95		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-2-metilofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
96		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

97		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
98		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
99		1-(4-aminofenil)-N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carboxamida
100		N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxifenil)tiazole-2-carboxamida
101		N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-feniltiazole-2-carboxamida
102		4-bromo-N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)tiazole-2-carboxamida
103		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
104		N-(5-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
105		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(piridina-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida
106		N-(4-((6,7-dimethoxyquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1'-metilo-1'-H-[1,3'-bipirazol]-3-carboxamida

## Ejemplos

## Preparación de los compuestos:

5

Las abreviaturas que se usan en la descripción de las fórmulas químicas y en los ejemplos que siguen son:

10

[0087] ACN (acetonitrilo); br (broad); CDCl<sub>3</sub> (cloroformo deuterado); cHex (ciclohexano); DCM (diclorometano); DIPEA (di-iso-propiletiloamino); DMF (dimetilofornamida); DMSO (dimetilo sulfóxido); eq. (equivalente); ES (electrospray); EtOAc (acetato de etilo); EtOH (etanol); HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilouronion hexafluorofosfato); HCl (ácido clorhídrico); HOAc (ácido acético); H<sub>2</sub>O (agua); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potasio); KOH (hidróxido de potasio); MeOH (metanol); MS (espectrometría de masas); NaHCO<sub>3</sub> (carbonato hidrogénico de sodio); NH<sub>3</sub> (amoníaco); NH<sub>4</sub>Cl (cloruro de amonio); NMR (resonancia magnética nuclear); Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene] complejo de paladio dicloro(II) con diclorometano); iPrOH (iso-

propanol); TA (temperatura ambiente); sat. aq. (acuoso saturado); SiO<sub>2</sub> (silica-gel); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetrahidrofurano).

## 5 Ejemplos de preparaciones

### Ejemplo 1:

#### 10 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1,5-dimetilo-pirazol-3-carboxamida de sal de ácido trifluoroacético (A3)

##### Paso 1: 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6,7-dimetoxi-quinolina (A1)

15 [0088] Una mezcla de 6,7-dimetoxiquinolina-4-ol (1,4g, 6,8mmol, 1,0 eq.), 3,4-difluoronitrobenzena (1,44g, 8,84mmol, 1:3eq.) y carbonato de cesio (3,6g, 10,9mmol, 1,6eq.) en DMF seco (10mL) se calentó durante 1 h a 50°C en un horno microondas. Una vez enfriada a TA, la mezcla se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó en vacío. El producto en crudo se purificó por medio de una cromatografía flash con silica gel (DCM/MeOH = 100:0 a 5:1) para obtener el producto deseado **A1** (909mg, 2,64mmol, 38,8 %) en forma sólida amarilla. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K)  $\delta$  4,04 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (s, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 8,19 (dd, J = 9,8 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> necesita: 344, se ha obtenido: 345 (M+H)<sup>+</sup>. Además, se aisló un isómero (941 mg, 2,74mmol, 40,2 %) en forma sólida amarilla. MS (ES) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> necesita: 344, se ha obtenido: 345 (M+H)<sup>+</sup>.

##### 25 Paso 2: 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-anilina (A2)

30 [0089] A una suspensión de **A1** (230mg, 0,67mmol, 1,0 eq.) en MeOH (50mL) se añadió Pd/C (10 %w/w, 23mg) y solución de aq. HCl (1 N, 1,34mL, 2,0 eq.). La mezcla de la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (1atm o 1,01325 bar) a TA durante 48h. La suspensión se filtró con un panel de Celite®. El disolvente se retiró en vacío y el producto crudo se purificó utilizando una columna SCX Isolute® SPE, cargando la mezcla de la reacción como solución MeOH y a continuación recubriendo el compuesto deseado con 2N NH<sub>3</sub> en MeOH. El compuesto **A2** se aisló tras la evaporación del disolvente bajo una presión reducida como elemento sólido blanco (200mg, 0,64mmol, 95 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  3,92 (s, 6H), 4,97 (br s, 2H), 6,38 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J = 2,4 Hz, J = 8,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 314, se ha obtenido: 315(M+H)<sup>+</sup>.

##### Paso 3: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1,5-dimetilopirazol-3-carboxamida sal de trifluoroacetato (A3)

40 [0090] Para una solución de **A2** (100mg, 0,31mmol, 1,0 eq.) en DCM en seco (2,5mL) y piridina en seco (2,5mL), se añadió cloruro 1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-carbonil (56mg, 0,38mmol, 1,2 eq.) y la mezcla de la reacción se agitó a TA toda la noche. El disolvente se retiró en vacío. El residuo se purificó por medio de una fase inversa de RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O (0,1 %TFA) y MeOH (0,1 %TFA) como recubrientes. Determinadas fracciones se liofilizaron para producir el compuesto **A3** (61,8mg, 36 %) en forma de polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  2,30 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,00 (s, 6H), 6,57 (s, 1H), 6,87 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,51 (m, 2H), 7,69 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,3 Hz, J = 13,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H). MS (ES) C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> necesita: 436, se ha obtenido: 437 (M+H)<sup>+</sup>.

50 [0091] Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
2	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-2-[4-(trifluorometilo)fenil]tiazole-4-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	569	570
3	4-bromo-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	501	501/503
4	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	422	423
5	1-tert-butil-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-5-metilopirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	478	479
6	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]tiazole-2-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	425	426
7	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-metilo-tiazole-4-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	439	440
8	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-indazole-3-	472	473

	carboxamida sal de ácido trifluoroacético		
9	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-5-metilo-isoxazole-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	423	424
10	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	501	502

**Ejemplo 11:**5 **N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-imidazole-2-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (B1)**

10 **[0092]** Se ha calentado ácido 1-Metilo-1H-imidazol-2-carboxílico (126mg, 1mmol, 1,0 eq.) en SOCl<sub>2</sub> (10mL) durante 6h por reflujo. Se ha retirado el disolvente en vacío y el producto en crudo se ha resuelto en tolueno seco y se ha vuelto a evaporar en condiciones de baja presión. El sólido se ha disuelto en DCM seco (2mL) y se ha añadido piridina seca (2mL) y 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-anilina (**A2**) (376mg, 1,2mmol, 1,2 eq.). La mezcla de la reacción se agitó a TA toda la noche. El disolvente se retiró en vacío. El residuo se purificó en una fase inversa RP-HPLC (columna: C18), usando H<sub>2</sub>O (0,1 %TFA) y MeOH (0,1 %TFA) como eluyentes. Determinadas fracciones se liofilizaron para producir el compuesto **B1** (33mg, 0,06mmol, 6 %) en forma de polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  3,99 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,94 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 10,81(s, 1H). MS (ES) C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> necesita: 422, se ha obtenido: 423 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **[0093]** El Ejemplo de la siguiente tabla se ha preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
12	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-imidazole-4-carboxamida	422	423

**Ejemplo 13:**25 **N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-propil-pirazol-3-carboxamida (C1)**

30 **[0094]** **C1** se ha preparado a partir de **A2** y ácido 1-propilpirazol-3-carboxílico siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de Preparación n° 11. El residuo se purificó por medio de fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y ACN como eluyentes. Determinadas fracciones se liofilizaron para producir el compuesto **C1** (46mg, 0,10mmol, 17 %) en forma de polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,86 (sext., J = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 4,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,42 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 13,4 Hz, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 10,34 (s, 1H). MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> necesita: 450, se ha obtenido: 451 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **[0095]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 13 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
14	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-[3-(1-piperidil)propil]pirazol-3-carboxamida	533	534
15	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetoximetil)pirazol-3-carboxamida	520	521

40 **Ejemplo 16:****N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (D5)**45 **Paso 1: Etilo 1-(4-fluorofenil)-4-hidroxi-pirazol-3-carboxilato (D1)**

50 **[0096]** Se ha añadido a una solución de 4-fluoroanilina (10g, 90,0mmol, 1.0 eq.) en DCM/HOAc (1/1, 180mL, 0,5M) a 0°C gota a gota una solución pre-enfriada de nitrito de sodio (9,02g, 108mmol, 1,2 eq.) en conc. de ácido sulfúrico (40mL). Después de agitarlo durante 30 min a 0°C, se añadió una mezcla de etilo 4-cloroacetato (14,6mL, 17,8g, 108mmol, 1,2eq.) en HOAc (60mL) y H<sub>2</sub>O (120mL) en 5 min. Pasados 15 min más a 0°C, se añadió lentamente una solución de acetato de sodio (100g, 1,219mol, 13,5eq.) en H<sub>2</sub>O (210mL). La mezcla se agitó durante mixture se agitó durante 30 min a 0°C y 1 h a TA. Se añadió DCM (200mL) y se separó la fase orgánica. La fase aq. se extrajo con DCM (3x 100mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, tampón fosfato y sucesivamente con

salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para producir etilo 4-cloro-2-(4-fluorofenil)azo-3-oxo-butanoate en forma sólida de color naranja. MS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> necesita: 286, se ha obtenido: 287 (M+H)<sup>+</sup> y 309 (M+Na)<sup>+</sup>.

5 **[0097]** Sin llevar a cabo otro proceso de purificación, se disolvió el material en crudo en etanol seco (180mL) y después de añadir acetato de potasio (12,4g, 126mmol, 1,4eq.), se reflujo la mezcla durante 1h. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con agua. La fase aq. combinada se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con tampón fosfato y salmuera. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en presión reducida. El producto crudo se cristalizó a partir de etanol para producir **D1** en forma sólida de color marrón (18,21g, 81 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 9,15 (s, 1 H). MS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 250, se ha obtenido: 251 (M+H)<sup>+</sup> y 273 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **Paso 2: etilo 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato (D2)**

15 **[0098]** Se ha añadido a una mezcla de **D1** (9,6g, 38mmol, 1,0 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,8g, 50mmol, 1,3eq.) en DMF seco (100mL) a TA yodoetano (4,0mL, 7,8g, 50mmol, 1,3eq.). Tras agitarlo durante 72 h a TA la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió MeOH (5mL), la mezcla se diluyó con DCM (200mL) y se lavó con agua y tampón fosfato. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en condiciones de presión reducida para proporcionar **D2** en forma sólida de color marrón, que se usó sin ningún otro proceso de purificación, en el siguiente paso. MS (ES) C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 278, se ha obtenido: 279 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Paso 3: Ácido 4-Etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxílico (D3)**

25 **[0099]** Se calentó **D2** (38mmol, 1,0eq.) y solución aq. KOH (3M, 190mmol, 5,0eq.) en EtOH (152mL) durante 45min a 50°C. Se enfrió la mezcla a TA y se diluyó con DCM y agua. La fase aq. se lavó una segunda vez con DCM. La fase aq. se acidificó con solución aq. HCl (1 N) a pH=1 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó a Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La retirada del disolvente produjo **D3** en forma sólida de color marrón (8,88g, 93 % en 2 pasos). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = J = 9,0 Hz, 2H), 7,87 (dd, J = 9,0 Hz, J = 4,6 Hz, 2H), 8,38 (s, 1 H), 12,68 (br s, 1 H). MS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 250, se ha obtenido: 251 (M+H)<sup>+</sup> y 273 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **Paso 4: cloruro de 4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonil (D4)**

35 **[0100]** Se calentó **D3** (43mg, 0,17mmol, 1,0 eq.) en cloruro de tionilo (1mL) durante 4h a 67°C. Se retiró el disolvente en vacío y se resolvió el material crudo en tolueno seco y se volvió a evaporar en condiciones de presión reducida para producir **D4**. Se usó el material crudo en el siguiente paso sin más procesos de purificación.

#### **Paso 5: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (D5)**

40 **[0101]** Se disolvió cloruro ácido **D4** (0,17mmol, 1,0 eq.) en piridina seca (1,5mL) a 0°C y se añadió **A2** (34mg, 0,11mmol, 0,65eq.). Se permitió durante la noche que la reacción alcanzase la TA. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó dos veces con solución aq. KOH (0,5N), dos veces con solución aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl, y finalmente una vez con salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en condiciones de presión reducida. El producto crudo se purificó con cromatografía flash en silica gel (DCM/MeOH = 100:0 a 10:1) para producir **D5** (31 mg, 52 % en 2 pasos) en forma sólida de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 8,47 (m, 2H), 10,17 (s, 1 H). MS (ES) C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> necesita: 546, se ha obtenido: 547 (M+H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 17:**

#### **N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (E4)**

#### **Paso 1: etilo 1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxilato (E1)**

55 **[0102]** **E1** se preparó a partir de **D1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de Preparación 16 Paso 2 usando yodido de metilo para la alquilación. MS (ES) C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 264, se ha obtenido: 265 (M+H)<sup>+</sup> y 287 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### **Paso 2: ácido 1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxílico (E2)**

60 **[0103]** **E1** (2mmol, 1,0eq.) y KOH (6mmol, 3,0eq.) en THF/H<sub>2</sub>O (1/1, 30mL) se calentaron durante 2h a 60° C. La mezcla se enfrió a TA y a continuación se acidificó con solución aq. HCl (1 N) a pH=1. La fase aq. Se extrajo con EtOAc. La fase combinada orgánica se secó a Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La retirada del disolvente produjo **E2** en forma sólida de color amarillo (450mg, 95 %). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  3,80 (s, 3H), 7,37 (dd, J = J = 9,0 Hz, 2H), 7,87

(dd, J = 9,0 Hz, J = 4,7 Hz, 2H), 8,40 (s, 1 H), 12,72 (br s, 1 H). MS (ES) C11H9FN2O3 necesita: 236, se ha obtenido: 237 (M+H)+.

**Paso 3: cloruro 1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carbonil (E3)**

[0104] Se calentó E2 (100mg, 0,42mmol, 1,0 eq.) en cloruro de tionilo (1 mL) durante 4h en reflujo. Se retiró el disolvente en vacío y el material crudo se resolvió en tolueno seco y se volvió a evaporar a baja presión para producir E3. El material crudo se usó en el siguiente paso sin llevar a cabo ningún otro proceso de purificación.

**Paso 4: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (E4)**

[0105] Se disolvió cloruro ácido E3 (0,42mmol, 1,0 eq.) en piridina seca (2mL) a TA y se añadió A2 (133mg, 0,42mmol, 1,0eq.). La reacción se agitó a TA toda la noche. Después de añadir metanol (0,1mL) la mezcla de la reacción se concentró a baja presión. El residuo se purificó por fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H2O (0,1 %TFA) y MeOH (0,1 %TFA) como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto E4 (36mg, 0,13mmol, 13 %) en polvo de color blanco. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  3,88 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 6,85 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = J = 9,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1 H), 7,59 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 9,0 Hz, J = 4,8 Hz, 2H), 8,12 (dd, J = 13,3 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 10,30 (s, 1H). MS (ES) C29H22F2N4O5 necesita: 532, se ha obtenido: 533 (M+H)+.

**Ejemplo 18:**

**4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (F4)**

**Paso 1: etilo 4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato (F1)**

[0106] F1 se preparó a partir de D1 siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo de Preparación 16 Paso 2 utilizando (bromometilo)ciclopropano para la alquilación. MS (ES) C16H17FN2O3 necesita: 304, se ha obtenido: 305 (M+H)+ y 327 (M+Na)+.

**Paso 2: ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxílico (F2)**

[0107] F2 se preparó a partir de F1 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 3. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  0,32 (dt, J = 5,0 Hz, J = 5,0 Hz, 2H), 0,57 (dt, J = 8,0 Hz, J = 5,0 Hz, 2H), 1,27 (m, 1 H), 3,81 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,86 (dd, J = 8,9 Hz, J = 4,7 Hz, 2H), 8,37 (s, 1 H), 12,69 (br s, 1H). MS (ES) C14H13FN2O3 necesita: 276, se ha obtenido: 277 (M+H)+ y 299 (M+Na)+.

**Paso 3: cloruro de 4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonilo (F3)**

[0108] Se preparó F3 a partir de F2 siguiendo procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 4.

**Paso 4: 4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (F4)**

[0109] F4 se preparó a partir de F3 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. 1H NMR (400MHz, CD3OD, 300K)  $\delta$  0,46 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,43 (m, 1 H), 4,00 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1 H), 7,44 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,89 (m, 3H), 8,04 (dd, J = 12,6 Hz, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,18 (s, 1H), 8,55 (m, 1 H). MS (ES) C31H26F2N4O5 necesita: 572, se obtuvo: 573 (M+H)+.

**Ejemplo 19:**

**N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (G2)**

**Paso 1: cloruro de 4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonilo (G1)**

[0110] G1 se preparó a partir de D1 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 2-4.

**Paso 2: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (G2)**

5 **[0111] G2** se preparó a partir de **G1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  2,45 (s, 6H), 2,95 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 4,25 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,43 (m, 3H), 7,48 (t, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,00 (m, 3H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,59 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H). MS (ES) C31H29F2N5O5 necesita: 589, se ha obtenido: 590 (M+H)+.

**Ejemplo 20:**

10 **N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(3-dimetiloaminopropoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (H2)**

**Paso 1:** cloruro de 4-(3-dimetiloaminopropoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonilo (H1)

15 **[0112] H1** se preparó a partir de **D1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 2-4.

**Paso 2:** N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(3-dimetiloaminopropoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (H2)

20 **[0113] H2** se preparó a partir de **H1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. MS (ES) C32H31F2N5O5 necesita: 603, se ha obtenido: 604 (M+H)+.

**Ejemplo 21:**

25 **N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida (I3)**

**Paso 1:** ácido 1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxílico (I1)

30 **[0114] I1** se preparó a partir de **D1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 2 y 3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,29 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 4,34 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (dd, J = 8,8 Hz, J = 4,7 Hz, 2H), 8,39 (s, 1 H), 12,63 (br s, 1H). MS (ES) C13H13FN2O3 necesita: 264, se ha obtenido: 265 (M+H)+.

35 **Paso 2:** cloruro de 1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carbonilo (I2)

**[0115] I2** se preparó a partir de **I1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 4.

40 **Paso 3:** N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida (I3)

45 **[0116] I3** se preparó a partir de **I2** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,34 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 3,94 (s, 6H), 4,43 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,42 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,02 (m, 3H), 8,48 (m, 2H), 10,15 (s, 1 H). MS (ES) C30H26F2N4O5 necesita: 560, se ha obtenido: 561 (M+H)+.

**Ejemplo 22:**

50 **N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida (J5)**

**Step1:** etilo 1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)-4-hidroxi-pirazol-3-carboxilato (J1)

55 **[0117] J1** se ha preparado siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 1. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,15 (ddd, J = 8,5 Hz, J = J = 3,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 9,6 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5 Hz, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H). MS (ES) C13H13FN2O3 necesita: 264, se ha obtenido: 265 (M+H)+ y 287 (M+Na)+.

**Step2:** etilo 4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxilato (J2)

60 **[0118] J2** se ha preparado a partir de **J1** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 2 usando yodoetano para la alquilación. MS (ES) C15H17FN2O3 necesita: 292, se ha obtenido: 293 (M+H)+ y 315 (M+Na)+.

65 **Paso 3:** ácido 4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxílico (J3)

[0119] J3 se preparó a partir de J2 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 3. MS (ES) C13H13FN2O3 necesita: 264, se ha obtenido: 265 (M+H)+.

**Paso 4: cloruro de 4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carbonilo (J4)**

[0120] J4 se preparó a partir de J3 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 4.

**Paso 5: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida (J5)**

[0121] J5 se preparó siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,07 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,23 (dt, J = 8,5 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 9,9 Hz, J = 3,0 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 13,3 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 10,24 (s, 1H). MS (ES) C30H26F2N4O5 necesita: 560, se ha obtenido: 561 (M+H)+.

**Ejemplo 23:**

**1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida (K3)**

**Paso 1: ácido 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-pirazol-3-carboxílico (K1)**

[0122] K1 se preparó siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 1-3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,96 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 8,9 Hz, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,64 (br s, 1H). MS (ES) C12H10ClF2N2O3 necesita: 284, se ha obtenido: 285 (M+H)+ y 307 (M+Na)+.

**Paso 2: cloruro de 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-pirazol-3-carbonilo (K2)**

[0123] K2 se preparó a partir de K1 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 4.

**Paso 3: 1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida (K3)**

[0124] K3 se ha preparado siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl3, 300K)  $\delta$  1,56 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,14 (ddd, J = 10,0 Hz, J = 7,4 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 12,1 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H). MS (ES) C29H23ClF2N4O5 necesita: 580, se ha obtenido: 581 (M+H)+.

**Ejemplo 24:**

**N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (L2)**

**Paso 1: 4-[(6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi]anilina (L1)**

[0125] L1 se preparó a partir de 6,7-dimetoxiquinolona-4-ol y 4-fluoro-nitrobenzene siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 1-2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  3,91 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,16 (brs, 2H), 6,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,3 Hz, 1H). MS (ES) C17H16N2O3 necesita: 296, se ha obtenido: 297 (M+H)+.

**Paso 2: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (L2)**

[0126] L2 se preparó a partir de L1 y D4 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,98 (m, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H). MS (ES) C29H25FN4O5 necesita: 528, se ha obtenido: 529 (M+H)+.

[0127] Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24 anterior.



Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
25	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxipirazol-3-carboxamida	542	543
26	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	554	555
27	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida	542	543

**Ejemplo 28:****N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (M2)**

5

**Paso 1: 4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-anilina (M1)**

10 **[0128] M1** se preparó a partir de 6,7-dimetoxiquinolona-4-ol y 1-fluoro-2-metilo-4-nitrobenzene siguiendo el procedimiento general que se indica en el Ejemplo de preparación 1 Paso 1-2. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,93 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 5,06 (br s, 2H), 6,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 8,4 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,53 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) C19H19N2O3 necesita: 310, se ha obtenido: 311 (M+H)<sup>+</sup>.

**Paso 2: N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (M2)**

15

20 **[0129] M2** se preparó a partir de **M1** y **D4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (m, 2H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1H), 9,90 (s, 1H). MS (ES) C30H27FN4O5 necesita: 542, se ha obtenido: 543 (M+H)<sup>+</sup>.

**[0130]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 28 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
29	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	556	557
30	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	568	569
31	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	556	557

25

**Ejemplo 32:****N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-Quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (N2)**

30

**Paso 1: 3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]anilina (N1)**

35 **[0131] N1** se preparó a partir de 6,7-dimetoxiquinolona-4-ol y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzene siguiendo los principios generales indicados en el Ejemplo de preparación 1 Paso 1-2. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  3,92 (s, 6H), 5,45 (br s, 2H), 6,28 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1 H), 7,50 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,3 Hz, 1 H). MS (ES) C17H15ClN2O3 necesita: 330, se ha obtenido: 331(M+H)<sup>+</sup>.

**Paso 2: N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (N2)**

40 **[0132] N2** se preparó a partir de **N1** y **D4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\delta$  1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,46 (m, 2H), 10,16 (s, 1H). MS (ES) C29H24ClFN4O5 necesita: 562, se ha obtenido: 563 (M+H)<sup>+</sup>.

45 **[0133]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 32 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
33	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	576	577
34	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-	588	589

	fluorofenil)pirazol-3-carboxamida		
35	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	576	577

**Ejemplo 36:****5 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-(dimetiloamino)etilo)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (O3)****Paso 1: Etilo 4-[2-etoxivinilo]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato (O1)**

10 **[O134]** Para una solución de **D1** (500mg, 2,0mmol, 1,0eq.) y 2,6-lutidina (0,3mL, 2,8mmol, 1,4eq.) en DCM seco (10mL) a 0°C se ha añadido anhídrido trifluorometanesulfónico (1M en DCM, 2,4mL, 2,4mmol, 1,2eq.). Pasados 45 min, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó dos veces con solución de aq. NaHCO<sub>3</sub>. Después de secarlo con MgSO<sub>4</sub>, se retiró el disolvente en vacío.

15 **[O135]** El material crudo se resolvió en DMF en seco (15mL) en N<sub>2</sub>-atmósfera. A continuación, se añadió *cis*-tributil[2-etoxietenol] estano (1083mg, 3mmol, 1,5eq.) y tetrakis(trifenilfosfino)-paladio (123mg, 0,2mmol, 0,1eq.) y la mezcla se calentó durante 5 h a 90°C. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó tres veces con solución de aq. NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y los disolventes se retiraron en vacío. El material crudo se utilizó sin llevar a cabo más procesos de purificación. MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 304, se ha obtenido: 305 (M+H)<sup>+</sup> y 327 (M+Na)<sup>+</sup>.

**Paso 2: ácido 4-(2-dimetiloaminoetilo)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxilic (O2)**

25 **[O136]** Se agitó una solución de **O1** (2mmol) en TFA/DCM (1/1 mezcla, 15mL) durante 2h a TA. Los disolventes se retiraron en vacío. El material crudo se resolvió en EtOH seco (5mL) y se añadió la dimetiloamina en EtOH (5,6N, 1,07mL, 6mmol, 3,0eq.). Después de agitarlo durante 2 h, se añadió cianoborohidrido de sodio (376mg, 6mmol, 3,0eq.) y la mezcla se agitó otras 12h. Después de añadir agua, se retiraron los disolventes en vacío. El material crudo se disolvió en EtOAc y se lavó dos veces con solución de aq. NaHCO<sub>3</sub>, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó en vacío. El material crudo se purificó usando una columna SCX de Isolute ® SPE, cargando la mezcla de la reacción como solución de MeOH y a continuación eluyendo el compuesto con 2N NH<sub>3</sub> en MeOH produciendo etilo 4-(2-(dimetiloamino)etilo)-1-(4-fluorofenil)-1 H-pirazol-3-carboxilato. MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> busca: 305, se ha obtenido: 306 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **[O137]** El material crudo y el hidróxido de sodio (160mg, 4,0mmol, 2,0 eq.) se agitó en dioxano/agua (1/1, 8mL) durante 12h a TA. Los solventes se retiraron en vacío y el residuo se purificó por medio de fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y ACN como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto **O2** (198mg, 0,71mmol, 36 %) en polvo de color blanco. MS (ES) C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> necesita: 277, se ha obtenido: 278 (M+H)<sup>+</sup>.

**40 Paso 3: N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-(dimetiloamino)etilo)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (O3)**

45 **[O138]** A una solución de **A2** (50mg, 0,16mmol, 1,0eq), **O2** (44mg, 0,16mmol, 1,0eq.) y DIPEA (62mg, 0,48mmol, 3,0eq.) en DMF seco (4mL), se añadió HATU (121mg, 0,32mmol, 2,0eq.). La mezcla se agitó durante 12h a 60°C. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con solución de aq. NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó a MgSO<sub>4</sub> y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por medio de fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y ACN como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto **O3** con impurezas. Una purificación sucesiva por medio de cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH = 20:1) produjo **O3** (15mg, 0,026mmol, 16 %) en forma sólida de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K) δ 2,34 (s, 6H), 2,72 (m, 2H), 2,98 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 6H), 6,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,53 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,03 (m, 3H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1 H), 10,44 (s, 1 H). MS (ES) C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> necesita: 573, se ha obtenido: 574 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 37:****55 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-[2-(2-dimetiloaminoetilo)-4-fluoro-fenil]-4-etoxipirazol-3-carboxamida (P7)****Paso 1: etilo 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-hidroxi-pirazol-3-carboxilato (P1)**

60 **[O139]** Para una solución de 2-bromo-4-fluoroanilina (10g, 52,6mmol, 1,0 eq.) en DCM/HOAc (1/1, 160mL, 0,3M) a 0°C se añadió gota a gota una solución pre-enfriada de nitrito de sodio (4,1g, 57,9mmol, 1,1 eq.) en conc. de ácido sulfúrico (20mL). Tras agitarlo durante 30 min a 0°C se añadió, en tras 5 min, una mezcla de etilo 4-

cloroacetoacetato (14,6mL, 17,8g, 108mmol, 1,2eq.) en HOAc (40mL) y H<sub>2</sub>O(80mL). Después de otros 15 min a 0°C se añadió lentamente una solución de acetato de sodio (72g, 0,878mol, 16,7eq.) en H<sub>2</sub>O (140mL). La mezcla se agitó durante 30min a 0°C y durante 12h a TA. Se añadió DCM (200mL) y la fase orgánica se separó. La fase aq. Se extrajo con DCM (3x 100mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, tampón fosfato y sucesivamente con salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión para obtener etilo 2-(2-bromo-4-fluoro-fenil)azo-4-cloro-3-oxo-butanoato en forma sólida de color rojo. MS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrClFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 365, se ha obtenido: 365/367 (M+H)+.

**[0140]** Sin llevar a cabo más procesos de purificación, se disolvió el material crudo en etanol seco (130mL) y a continuación se añadió acetato potásico (7,1 g, 71mmol, 1,4eq.) y la mezcla se reflujo durante 20min. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con agua. La fase aq. Combinada se extrajo con EtOAc. Entonces, se lavó la fase orgánica combinada con tampón fosfato y salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **P1** en forma sólida de color amarillo (18,19g, 81 %) y se utilizó sin llevar a cabo más procesos de purificación en el siguiente paso. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K)  $\delta$  1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,47 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,13 (ddd, J = 9,0 Hz, J = 7,5 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 7,5 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 9,0 Hz, J = 5,5 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 329, se ha obtenido: 329/331 (M+H)+ y 351/353 (M+Na)+.

#### **Paso 2: etilo 1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-pirazol-3-carboxilato (P2)**

**[0141]** Para una mezcla de **P1** (4,3g, 13,1mmol, 1,0 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,4g, 17,3mmol, 1,3eq.) en DMF seco (55mL) se añadió yodoetano a TA (1,38mL, 2,7g, 17,3mmol, 1,3eq.). Tras agitarlo durante 12h a TA, la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió MeOH (5mL), se diluyó la mezcla con DCM (200mL) y se lavó con agua y con tampón fosfato. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó con cromatografía flash en sílica gel (DCM/MeOH = 100:0 a 5:1) para producir **P2** (4,1g, 86 %) en forma sólida de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K)  $\delta$  1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,13 (ddd, J = 8,8 Hz, J = 7,5 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,8 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,8 Hz, J = 5,3 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> necesita: 357, se ha obtenido: 357/359 (M+H)+.

#### **Paso 3: etilo 4-etoxi-1-[2-[(Z)-2-etoxivinil]-4-fluoro-fenil]pirazol-3-carboxilato (P3)**

**[0142]** Se desgasificó una mezcla de **P2** (1g, 2,8mmol, 1,0 eq.), *cis*-tributil[2-etoxieten]jestanano (1,3g, 3,1mmol, 1,1eq.) en DMF (9mL) con una tira de N<sub>2</sub> durante 15 min. A continuación, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (170mg, 0,15mmol, 0,05 eq.) y se calentó la mezcla de la reacción a 100°C durante 45min en el horno microondas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por medio de una cromatografía flash en sílica gel (cHex/EtOAc = 50:1 a 3:1) para producir **P3** (820mg, 84 %) en forma de aceite de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K)  $\delta$  1,35 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,00 (m, 4H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 7,26 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 10,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> necesita: 348, se ha obtenido: 349 (M+H)+.

#### **Paso 4: etilo 4-etoxi-1-[4-fluoro-2-(2-oxoetilo)fenil]pirazol-3-carboxilato (P4)**

**[0143]** **P3** (820mg, 2.3mmol, 1.0 eq.) se agitó in TFA/DCM (1/2, 7.5mL) a TA durante 40h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir **P4** en forma de aceite de color amarillo. El material crudo se utilizó sin llevar a cabo ningún otro proceso de purificación. MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> necesita: 320, se ha obtenido: 321 (M+H)+.

#### **Paso 5: etilo 1-[2-(2-dimetiloaminoetilo)-4-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxilato (P5)**

**[0144]** Se agitó una mezcla del producto crudo **P4** (2,3mmol, 1,0 eq.) y una solución de dimetiloamina en MeOH (5,6M, 3ml, 7eq.) a TA durante 2h. Tras añadir sodio cianoborohidrido (215mg, 3,4mmol, 1,5eq.), se agitó la mezcla durante 15h a TA. Se añadió agua y la fase aq. se extrajo con EtOAc. La fase org. combinada se lavó con solución aq. sat. NaHCO<sub>3</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se retiró el solvente en vacío y el crudo se purificó utilizando una columna SCX Isolute ® SPE, cargando la mezcla de la reacción como solución MeOH y eluyendo el compuesto con 2N NH<sub>3</sub> en MeOH. El compuesto **P5** se aisló tras la evaporación del solvente a presión reducida en forma de aceite de color amarillo (138mg, 0,4mmol, 17 %). MS (ES) C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> necesita: 349, se ha obtenido: 350 (M+H)+.

#### **Paso 6: ácido de 1-[2-(2-dimetiloaminoetilo)-4-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxílico (P6)**

**[0145]** **P6** se preparó a partir de **P5** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 3. El residuo se purificó por medio de cromatografía flash de frase inversa (H<sub>2</sub>O/MeOH = 100:0 a 1:10) para producir **P6** (112mg, 88 %) en forma sólida de color blanco. MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> necesita: 321, se ha obtenido: 322 (M+H)+.

#### **Paso 7: N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1-(2-(2-(dimetiloamino)etilo)-4-fluorofenil)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carboxamida hidrocliclorido (P7)**

**[0146]** Se calentó ácido carboxílico **P6** (117mg, 0,36mmol, 1,0eq.) en cloruro de tionilo (3mL) durante 4h bajo reflujo. El solvente se retiró en vacío y el material crudo se resolvió en tolueno seco y se evaporó nuevamente a presión reducida.

5 **[0147]** El material crudo se disolvió en piridina seca (3mL) y se añadió **A2** (115mg, 0,36mmol, 1,0eq.). La mezcla se agitó a TA durante 12h. Se añadió agua y la mezcla se evaporó en vacío. El residuo se purificó por medio de fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y ACN como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron. El elemento sólido de color blanco (70mg) se disolvió en agua y ACN y se añadió 1 N HCl (0,13mL). La mezcla se liofilizó para producir el compuesto **P7** (74mg, 0,113mmol, 32 %) en polvo de color blanco. 1H NMR (400MHz, MeOD, 300K)  $\delta$  1,57 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (s, 6H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,6 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 9,2 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,45 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,9 Hz, J = 5,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1 H), 8,04 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,8 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 617, se ha obtenido: 618 (M+H)+.

15 **Ejemplo 38:**

**N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida (Q1)**

20 **[0148]** **Q1** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]anilina y cloruro de 2-fenil-1,3-tiazole-4-carbonilo siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. 1H NMR (400MHz, d<sub>4</sub>-MeOD, 300K)  $\delta$  2,17 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,98 (s, 3H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (m, 4H), 7,62 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 12,6 Hz, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,07 (m, 2H), 8,32 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 5,4 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S necesita: 614, se ha obtenido: 615 (M+H)+.

25 **Ejemplo 39:**

30 **4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida (Q2)**

35 **[0149]** **Q2** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]anilina y cloruro de 4-bromo-1-metilo-1H-pirazol-3-carbonilo siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. 1H NMR (400MHz, d<sub>4</sub>-MeOD, 300K)  $\delta$  2,20 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,02 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,29 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 5,4 Hz, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 12,9 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 5,4 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 614, se ha obtenido: 614/616 (M+H)+.

40 **Ejemplo 40:**

**N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida (Q3)**

45 **[0150]** **Q3** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]anilina y cloruro de 1-metilo-1H-pirazol-3-carbonilo siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. 1H NMR (400MHz, d<sub>4</sub>-MeOD, 300K)  $\delta$  2,10 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,99 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,33 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 12,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 5,4 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 535, se ha obtenido: 536 (M+H)+.

50 **Ejemplo 41:**

**1-tert-butilo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida (Q4)**

55 **[0151]** **Q4** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]anilina y cloruro de 1-metilo-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonilo siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. MS (ES) C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 591, se ha obtenido: 592 (M+H)+.

60 **Ejemplo 42:**

**N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1,5-dimetilo-pirazol-3-carboxamida (Q5)**

65 **[0152]** **Q5** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]anilina y cloruro de 1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-carbonilo siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. MS (ES) C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 549, se ha obtenido: 550 (M+H)+.

**Ejemplo 43:**

**4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil) pirazol-3-carboxamida (Q6)**

5 **[0153] Q6** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]anilina y J4 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$ 1,36 (t J = 7,0 Hz, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,19 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (dt, J = 8,6 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 7,31 (dt, J = 9,7 Hz, J = 2,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 13,3 Hz, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 10,14 (s, 1H). MS (ES) C36H37F2N5O6 necesita: 673, se ha obtenido: 674 (M+H)+.

**Ejemplo 44:**

**N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxipirazol-3-carboxamida (Q7)**

15 **[0154] Q7** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]anilina y E3 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$ 2,01 (m, 2H), 2,51 (m, 6H), 3,61 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,72 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,01 (m, 3H), 8,47 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). MS (ES) C34H33F2N5O6 necesita: 645, se ha obtenido: 646 (M+H)+.

**Ejemplo 45:**

**N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxipirazol-3-carboxamida (Q8)**

20 **[0155] Q8** se preparó a partir de 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]anilina y 12 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$ 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,97 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 3,57 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 4,19 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,43 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,59 (s, 1 H), 7,68 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 8,01 (m, 3H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 10,15 (s, 1 H). MS (ES) C36H37F2N5O6 necesita: 673, se ha obtenido: 674 (M+H)+.

25 **[0156]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 45 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
46	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	685	686
47	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	694	695
48	4-(2-dimetiloaminoetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	702	703
49	1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	738	738/740
50	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida	689	690
51	4-benziloxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	721	722
52	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol-3-carboxamida	660	661
53	4-amino-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	630	631

**Ejemplo 54:**

**N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (R3)**

**Paso 1:** tert-butilo N-[3-[[4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-7-quinolil]oxi]propil]carbamato (R1)

[0157] Para una solución de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolin-7-ol (511 mg, 1,55mmol, 1,0eq.) y carbonato de potasio (428mg, 3,1 mmol, 2,0eq.) en DMF seco (10mL), se añadió tert-butilo (3-bromopropilo)carbamato (480mg, 2,01 mmol, 1,3eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a 90°C y a continuación se enfrió a TA. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó a MgSO<sub>4</sub> y los solvente se retiraron en vacío. Se obtuvo **R1** en forma de aceite de color marrón y se utilizó en el siguiente paso sin llevar a cabo más procesos de purificación. MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>7</sub> necesita: 487, se ha obtenido: 488(M+H)+.

**Paso 2: tert-butilo N-[3-[[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-7-quinolil]oxi]propil]carbamato (R2)**

[0158] Se agitó una suspensión de **R1** (1,55mmol, 1,0 eq.) y Pd/C (10 %w/w, 75mg) en MeOH (30mL) en atmósfera de hidrógeno (1atm o 1,01325 bar ) a TA durante 5h. La suspensión se filtró con un panel de Celite®. El solvente se retiró en vacío. El producto **R2** se ha obtenido en forma sólida de color amarillo (708mg, 1,55mmol, 100 %). El material crudo se ha utilizado sin llevar a cabo otro proceso de purificación. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,37 (s, 9H), 1,92 (quint., J = 6,4 Hz, 2H), 3,13 (quart., J = 6,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,36 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J = 13,1 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (m, 1 H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> necesita: 457, se ha obtenido: 458 (M+H)+.

**Step3: N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida (R3)**

[0159] Tert-butilo N-[3-[[4-[4-[[4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonil]amino]-2-fluoro-fenoxi]-6-metoxi-7-quinolil]oxi]propil]carbamato se preparó a partir de **R2** y **D4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3.

[0160] A continuación, se agitó el material crudo en TFA/DCM (1/1) durante 3h a TA. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y MeOH como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto **R3** en forma de polvo blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>4</sub>-MeOD, 300K)  $\delta$  1,59 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,29 (m, 2H), 3,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 12,6 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 5,3 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 589, se ha obtenido: 590 (M+H)+.

[0161] Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Ejemplo 54 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
55	N-[4-[[7-(3-aminopropoxil)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	603	604
56	N-[4-[[7-(3-aminopropoxil)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-5-etoxi-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida	590	591

**Ejemplo 57:**

**4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida (S2)**

**Paso 1: 3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]anilina (S1)**

[0162] **S1** se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina-7-ol y 1-(3-cloropropil)-4-metilopiperazina siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 54 Paso 1-2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,95 (quint., J = 6,8 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,22 – 2,47 (m, 10H), 3,94 (s, 3H), 4,17 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 5,48 (br.s, 2H), 6,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 13,2 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1H), 7,50 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> necesita: 440, se ha obtenido: 441 (M+H)+.

**Paso 2: 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida (S2)**

[0163] **S2** se preparó a partir de **S1** y **J4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. El producto crudo se purificó por cromatografía flash con silica gel (DCM/MeOH = 100:0 a 5:1) para producir **S2** (60mg, 0.087mmol, 77 %) en forma sólida de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,95 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 2,30 – 2,50 (m, 8H), 3,94 (s, 3H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,21 (dt, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 9,8 Hz, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1H), 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 13,1 Hz, J =

2,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 10,14 (s, 1 H). MS (ES) C37H40F2N6O5 necesita: 686, se ha obtenido: 687 (M+H)+.

5 **[0164]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 57 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H]+
58	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	672	673
59	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	658	659
60	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	706	707
61	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	698	699
62	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	686	687
63	5-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida	673	674

#### Ejemplo 64:

10 **4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (T2)**

**Paso 1:** tert-butilo 4-[3-[[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-7-quinolil]oxi]propil]piperazina-1-carboxilato (T1)

15 **[0165]** T1 se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina-7-ol y tert-butilo 4-(3-cloropropil) piperazina-1-carboxilato siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 54 Paso 1-2. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,38 (s, 9H), 1,96 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 2,47 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,17 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,37 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,45 (dd, J = 8,9 Hz, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,54 (dd, J = 13,1 Hz, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,49 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) C29H35FN4O5 necesita: 526, se ha obtenido: 527 (M+H)+.

**Paso 2:** 4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (T2)

25 **[0166]** Se preparó tert-butilo 4-[3-[[4-[4-[[4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carbonilo]-amino]-2-fluoro-fenoxi]-6-metoxi-7-quinolil]oxi]propil]piperazina-1-carboxilato a partir de T1 y F3 siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. El material crudo se agitó en TFA/DCM (1/1) durante 3h a TA. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó a fase inversa RPHPLC (columna: C18), utilizando H2O (0,1 %TFA) y MeOH (0,1 %TFA) como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir T2 en forma de polvo de color blanco. 1H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  0,35 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,30 (m, 1 H), 1,94 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,71 (m, 4H), 3,87 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,17 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,45 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,00 (m, 4H), 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,46 (s, 1H), 10,18 (s, 1 H). MS (ES) C37H38F2N6O5 necesita: 684, se ha obtenido: 685 (M+H)+.

**[0167]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 64 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H]+
65	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazina-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	658	659
66	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	644	645
67	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	672	673
68	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	692	693
69	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	672	673
70	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida	688	689

71	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[[1-metilopirrolidin-3-il]metoxi]pirazol-3-carboxamida	727	728
72	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	613	614

**Ejemplo 73:**5 **N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida (U2)****Paso 1:** tert-butilo 4-[[4-(4-amino-2-fluoro-fenoxi)-6-metoxi-7-quinolil]oximetil]piperidine-1-carboxilato (U1)

10 **[0168] U1** se preparó a partir de 4-(2-fluoro-4-nitro-fenoxi)-6-metoxi-quinolina-7-ol y tert-butilo 4-(bromometilo)piperidine-1-carboxilato siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 54 Paso 1-2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, 300K)  $\delta$  1,22 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,82 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,69 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,31 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,46 (m, 2H), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 5,2 Hz, 1 H). MS (ES) C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> necesita: 497, se ha obtenido: 498 (M+H)+.

15 **Paso 2:** N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxipirazol-3-carboxamida (U2)

20 **[0169]** Tert-butil 4-[[4-[2-fluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carbonil]amino]-fenoxi]-6-metoxi-7-quinolil]oximetil]piperidine-1-carboxilato se preparó a partir de **U1** y **E3** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. El material crudo se agitó en TFA/DCM (1/1) for 3h at TA. La mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y MeOH como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir compuesto **U2** en forma de polvo de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,50 (q, J = 12,3 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 2,18 (m, 1 H), 2,95 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,07 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,00 (m, 3H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,26 (s, 1H). MS (ES) C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 615, se ha obtenido: 616 (M+H)+.

30 **[0170]** Los Ejemplos de la siguiente tabla se han preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 73 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
74	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	643	644
75	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	655	656
76	4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	664	664/666
77	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[[4-fluorofenil]metoxi]pirazol-3-carboxamida	709	710
78	1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida	561	562
79	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-4-nitro-1-[3-(1-piperidil)propil]pirazol-3-carboxamida	661	662
80	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-2-fenil-oxazole-4-carboxamida	582	583
81	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-feniltiazole-4-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	584	585

**Ejemplo 82:**35 **4-etoxi-N-[4-[[7-[(1-etilo-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo fenil)pirazol-3-carboxamida (V1)**

40 **[0171]** Se agitó el **Ejemplo 74** (39mg, 0,06mmol, 1,0eq.) y acetaldehído (5mg, 0,12mmol, 2,0eq.) en MeOH seco (5mL) durante 2 h a TA. Tras añadir sodio cianoborohidrido (6mg, 0,09mmol, 1,5eq.), se agitó la mezcla durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó dos veces con solución aq.NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó y los solventes se retiraron en vacío. El residuo se purificó por fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y MeOH como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto **V1** en forma de polvo de color blanco. MS (ES) C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 671, se ha obtenido: 672 (M+H)+.



[0172] El Ejemplo de la siguiente tabla se ha preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 82 anterior.

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
83	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[7-[(1-isobutil-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	699	700

5 **Ejemplo 84:**

**N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-pyridil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (W3)**

10 **Paso 1: 6,7-dimetoxi-4-[(6-nitro-3-piridil)oxi]quinolina (W1)**

[0173] Se calentó una mezcla de 6,7-dimetoxiquinolona-4-ol (2,02g, 9,8mmol, 1,0eq.), 5-fluoro-2-nitro-piridina (1,96g, 13,78mmol, 1,4eq.) y carbonato de cesio (4,8g, 14,7mmol, 1,5eq.) en DMF seco (10mL) durante 1h a 80°C en un horno microondas. Después de enfriar la mezcla a TA, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (DCM/MeOH = 100:0 a 10:1) para producir **W1** (1,28g, 40 %) en forma sólida de color amarillo. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1 H), 7,45 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> necesita: 327, se ha obtenido: 328 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

**Paso 2: 5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]piridina-2-amina (W2)**

[0174] Se redujo **W1** (1.28g, 3.91mmol) en EtOH (40mL) en un reactor de hidrogenado H-Cube® (cartucho Pd/C, H<sub>2</sub>=100bar, T = 60°C, flujo = 0,7mL/min). Tras la evaporación del solvente, el material crudo se purificó por cromatografía flash en sílica gel (DCM/MeOH = 100:0 a 5:1) para producir **W2** (0,48g, 41 %) en forma sólida de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  3,92 (s, 6H), 6,03 (br s, 2H), 6,40 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ES) C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> necesita: 297, se ha obtenido: 298 (M+H)<sup>+</sup>.

25

30 **Paso 3: N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético (W3)**

[0175] **W3** se preparó a partir de **W2** y **D4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 1 Paso 3. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, 300K)  $\delta$  1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,98 (m, 3H), 8,43 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1H), 8,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 9,97 (s, 1 H). MS (ES) C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> necesita: 529, se ha obtenido: 530 (M+H)<sup>+</sup>.

35

[0176] Los Ejemplos de la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 84 anterior.

40

Ejemplo	Nombre	Mwt	[M+H] <sup>+</sup>
85	N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida	543	544
86	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida	563	564
87	N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-(2-dimetiloaminoetilo)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	556	557

**Ejemplo 88: Tert-butil 4-(((4-((6-(4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)piridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolil-7-il)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato (X1)**

[0177] **X1** se preparó a partir de tert-butilo 4-(((4-((6-aminopiridina-3-il)oxi)-6-metoxiquinolil-7-il)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato y **J4** siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>4</sub>-MeOH, 300K)  $\delta$  1,32 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,12 (m, 1 H), 2,27 (s, 3H), 2,84 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,22 (q, J = 7,00 Hz, 3H), 6,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 2,5 Hz, J = 8,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,63 (s, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,31 (m, 1 H), 8,45 (m, 2H). MS (ES) C<sub>39</sub>H<sub>43</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>7</sub> necesita: 726, se ha obtenido: 727 (M+H)<sup>+</sup>.

50

**Ejemplo 89: N-5-((6,7-dimetoxiquinolil-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1Hpirazol-3-carboxamida (X2)**

55

**[0178]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X2** se preparó a partir de **W2** y cloruro de 4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carbonil, que se ha preparado de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,85 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,68 (s, 1 H). MS (ES) C30H29N5O6 necesita: 555, se ha obtenido: 556 (M+H)+.

**Ejemplo 90:** **N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X3)**

**[0179]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X3** se preparó a partir de **A2** y cloruro de 4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carbonilo, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. MS (ES) C29H24N5O7 necesita: 573, se ha obtenido: 574 (M+H)+.

**Ejemplo 91:** **N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenilo)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X4)**

**[0180]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X4** se preparó a partir de **A2** y cloruro de 4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carbonilo, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,94 (s, 6H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 2,9 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1 H), 8,03 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,10 (s, 1 H). MS (ES) C31H29FN4O6 necesita: 572, se ha obtenido: 573 (M+H)+.

**Ejemplo 92:** **N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X5)**

**[0181]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X5** se preparó a partir de **W2** y cloruro de 4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carbonilo, que se ha preparado de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. MS (ES) C28H24N6O7 necesita: 556, se ha obtenido: 557 (M+H)+.

**Ejemplo 93:** **1-(2-(benziloxi)-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)pyridin-2-il)-4-etoxi-1Hpirazol-3-carboxamida (X6)**

**[0182]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, **X6** se preparó a partir de **W2** y cloruro de 1-(2-(benziloxi)-4-fluorofenil)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carbonilo, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl3, 300K)  $\square$  1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 6,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,46 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,85 (m, 1H), 8,26 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 9,53 (s, 1H). MS (ES) C35H30FN5O6 necesita: 635, se ha obtenido: 636 (M+H)+.

**Ejemplo 94:** **N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X7)**

**[0183]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X7** se preparó a partir de **J4** y 4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metoxianilina, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl3, 300K)  $\square$  1,58 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,32 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 5,3 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 1 H), 7,58 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H). MS (ES) C31H29FN4O6 necesita: 572, se ha obtenido: 573 (M+H)+.

**Ejemplo 95:** **N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metilfenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-1Hpirazol-3-carboxamida (X8)**

**[0184]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X8** se preparó a partir de **J4** y 4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metilfenil, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl3, 300K)  $\square$  1,56 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,05 (s, 6H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,02 (m, 3H), 7,09 (dd, J = 2,7 Hz, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2H), 7,44 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1H). MS (ES) C31H29FN4O5 necesita: 556, se ha obtenido: 557 (M+H)+.

**Ejemplo 96:** **N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1Hpirazol-3-carboxamida (X9)**

**[0185]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, se preparó **X9** a partir de **A2** y cloruro de 4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carbonilo, que se preparó de forma similar al Ejemplo de la preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 6H), 3,96 (s, 3H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,40 (m, 2H), 7,46 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). MS (ES) C30H26F2N4O6 necesita: 576, se ha obtenido: 577 (M+H)+.

**Ejemplo 97:** **N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1Hpirazol-3-carboxamida (X10)**

**[0186]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, se preparó **X10** a partir de **W2** y cloruro de 4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carbonilo, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,02 (s, 6H), 4,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9 Hz, J = 10,9 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 2,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,75 (s, 1 H), 8,01 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 9,97 (s, 1 H). MS (ES) C29H26FN5O6 necesita: 559, se ha obtenido: 560 (M+H)+.

**Ejemplo 98:** **N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X11)**

**[0187]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, se preparó **X11** a partir de **W2** y cloruro de 4-etoxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carbonil, que se ha preparado de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,43 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,41 (m, 3H), 8,48 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,04 (s, 1H). MS (ES) C28H24N6O7 necesita: 556, se ha obtenido: 557 (M+H)+.

**Ejemplo 99:** **1-(4-aminofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carboxamida (X12)**

**[0188]** Se agitó una suspensión de **X11** (357mg, 0,64mmol) y Pd/C (10 %w/w, 35mg) en una mezcla de solución aq. HCl (6N, 1,5mL), DCM (20mL) y MeOH (40mL) en atmósfera de hidrógeno (1atm o 1,01325 bar) a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (100mL) y solución aq. NaHCO<sub>3</sub> (50mL). La fase org. se separó y la fase aq. Se extrajo dos veces con DCM (50mL). La fase org. combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN (20mL) y H<sub>2</sub>O (5mL) y se liofilizó produciendo **X12** (322mg, 95 %) en forma sólida de color beige. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1 H), 7,54 (m, 3H), 7,86 (dd, J = 2,9 Hz, J = 8,9 Hz, 1H), 8,30 (s, 1 H), 8,37 (m, 2H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H). MS (ES) C28H26N6O5 necesita: 526, se ha obtenido: 527 (M+H)+.

**Ejemplo 100:** **N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxifenil) tiazole-2-carboxamida (X13)**

**[0189]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, se preparó **X13** a partir de tert-butilo 4-(((4-((6-aminopiridina-3-il)oxi)-6-metoxiquinolona-7-il)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato y cloruro de 4-(2-metoxifenil) tiazole-2-carbonilo, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 4 a partir del ácido 4-(2-metoxifenil)tiazole-2-carboxílico disponible comercialmente. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,40 (m, 2H), 1,87 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,07 (m, 1 H), 2,76 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 2,8 Hz, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,49 (m, 4H). MS (ES) C32H31N5O5S necesita: 597, se ha obtenido: 598 (M+H)+.

**Ejemplo 101:** **N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-feniltiazole-2-carboxamida (X14)**

**[0190]** Se agitó una mezcla de tert-butilo 4-(((4-((6-aminopiridina-3-il)oxi)-6-metoxiquinolona-7-il)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato (70mg, 0,14mmol), ácido 4-feniltiazole-2-carboxílico (46mg, 0,21mmol), DIPEA (56mg, 0,43mmol) y HATU (110mg, 0,29mmol) en DMF seco (5mL) durante 72h a 55°C. La solución se diluyó con EtOAc (150mL) y se lavó dos veces con solucioaq.NaHCO<sub>3</sub> y una vez con salmuera. El residuo se disolvió en 50 %TFA en DCM (5mL) y se agitó durante 2h a RT. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H<sub>2</sub>O y ACN como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto **X14** (25mg, 30 %) en forma de polvo de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,25 (m, 2H), 1,76 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,95 (m, 1 H), 2,55 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,00 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,99 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J

= 7,4 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H). MS (ES) C3H29N5O4S necesita: 567, se ha obtenido: 568 (M+H)+.

5 **Ejemplo 102: 4-bromo-N-((6-metoxi-7-(piperidina-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridina-2-il)tiazole-2-carboxamida (X15)**

10 **[0191]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5 **X15** se preparó a partir de tert-butilo 4-(((4-((6-aminopiridina-3-il)oxi)-6-metoxiquinolona-7-il)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato y cloruro de 4-bromotiazole-2-carbonil, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 4 a partir de ácido de 4-bromotiazole-2-carboxílico disponible comercialmente. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,53 (m, 2H), 1,98 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,18 (m, 1 H), 2,95 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1H), 7,54 (m, 1 H), 7,87 (dd, J = 2,9 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 10,61 (br s, 1 H). MS (ES) C25H24BrN5O4S necesita: 570, se ha obtenido: 570/572 (M+H)+.

15 **Ejemplo 103: N-4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X16)**

20 **[0192]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, se preparó **X16** a partir de **J4** y 4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metoxianilina, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 1 paso 1-2. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,58 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 2,5 Hz, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6 Hz, J = 5,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,58 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 8,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 9,50 (s, 1 H). MS (ES) C31H29FN4O6 necesita: 572, se ha obtenido: 573 (M+H)+.

25 **Ejemplo 104: N-5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (X18)**

30 **[0193]** Se agitó una suspensión de **X6** (60mg, 0.09mmol) y Pd/C (10 %w/w, 6mg) en EtOH (50mL) en atmósfera de hidrógeno (1atm o 1,01325 bar) a TA durante 15 h. La suspensión se filtró a través de un panel de Celite®. El solvente se retiró en vacío. El residuo se purificó por medio de fase inversa RP-HPLC (columna: C18), utilizando H2O y ACN como eluyentes. Las fracciones concretas se liofilizaron para producir el compuesto **X18** (1,2mg, 2 %) en forma sólida de color blanco. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl3, 300K)  $\square$  1,61 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,06 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 4,26 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,68 (dt, J = 2,6 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,3 Hz, J = 9,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 5,7 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 2,8 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,53 (m, 2H), 9,49 (s, 1 H). MS (ES) C28H24FN5O5 necesita: 545, se ha obtenido: 546 (M+H)+.

40 **Ejemplo 105: N-4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (X19)**

45 **[0194]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, se preparó **X19** a partir de **A2** y cloruro de 4-etoxi-1-(piridina-3-il)-1H-pirazol-3-carbonil, que se preparó de forma similar al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,96 (s, 6H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1H), 7,49 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 4,7 Hz, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 2,4 Hz, J = 13,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,4 Hz, J = 4,7 Hz, 1H), 8,59 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H). MS (ES) C28H24FN5O5 necesita: 529, se ha obtenido: 530 (M+H)+.

50 **Ejemplo 106: N-4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1'-metilo-1'H-[1,3'-bipirazol]-3-carboxamida (X20)**

55 **[0195]** Siguiendo el procedimiento general indicado en el Ejemplo de preparación 16 Paso 5, **X20** se preparó a partir de **A2** y cloruro de 4-etoxi-1'-metilo-1'H-[1,3'-bipirazol]-3-carbonilo, que se preparó de forma parecida al Ejemplo de preparación 16 paso 1-4. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d6-DMSO, 300K)  $\square$  1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,06 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,56 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 2,1 Hz, J = 13,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H). MS (ES) C27H25FN6O5 necesita: 532, se ha obtenido: 533 (M+H)+.

60 **Ensayos biológicos**

**[0196]** Los compuestos de los ejemplos descritos en este documento se probaron para demostrar su actividad y se demostró que tienen un valor de IC50 menor de 10uM, sobre todo de menos de 500nM en uno de los siguientes ensayos:

65 **1. Ensayo de Axl enzimático:**

**[0197]** Se utilizó n Kit Express de IMAP FP Sreening (Molecular Devices) para la detección de actividad de Axl *in vitro*. En pocas palabras, se preincubó una mezcla de péptido de sustrato marcado con FITC (400nM de concentración final; 5FITC-KKKKEEYFFFG-NH<sub>2</sub>, Seq ID No. 01) y se preincubó quinasa de Axl recombinante (30nM concentración final; Proquinasea) con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) a niveles adecuados de concentración. La reacción se inició añadiendo ATP (Adenosina-5'-trifosfato, Sigma Aldrich) hasta una concentración final de 22mM. Exceptuando las proteínas y los sustratos, las condiciones de regulación de la reacción eran de 20 mM HEPES (ácido de 2-(4-(2-Hidroxietilo)-1-piperazine)-etanesulfónico) pH 8.0, 1 mM DTT (Dithiothreitol), 10 mM MgCl<sub>2</sub> y 0,01 % Brij35 (Sigma Aldrich). Tras incubarla durante 1 hora, la reacción se paró añadiendo IMAP como regulador de la unión, con nanopartículas basadas en M(III), que se unen al sustrato fluorescente fosforilado. Esto reduce la velocidad de rotación del sustrato unido, aumentando su señal de polarización. Finalmente, la polarización de fluorescencia se determinó por medio del uso de un EnVision Multilabelreader 2104 (Perkin Elmer).

## **2. Ensayo de unión de Axl:**

**[0198]** Este ensayo se basa en el principio de la unión y el desplazamiento de un marcador marcado con Alexa Fluor 647 a la quinasa. La unión del marcador a la quinasa se detecta utilizando un anticuerpo anti-tag marcado con EU. La unión simultánea del marcador y el anticuerpo a la quinasa da lugar a una señal FRET. La unión de un inhibidor a la quinasa compite con el marcador para la unión, lo que tiene como resultado una pérdida de la señal FRET. En primer lugar, se ha diluido un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en 20 mM Hepes pH 8.0, 1 mM DTT, 10 mM MgCl<sub>2</sub> y 0,01 % Brij35. A continuación se mezcló quinasa Axl (5nM concentración final; Proquinase), marcador quinasa (15nM concentración final; Invitrogen) y anticuerpo LanthaScreen Eu-Anti-GST (2nM concentración final; Invitrogen) con diluciones de compuestos adecuados y se incubó durante 1 hora. La señal FRET se cuantificó utilizando un EnVision Multilabelreader 2104 (Perkin Elmer).

## **3. Ensayo de fosforilación de Axl celular:**

**[0199]** Se transfectaron fibroblastos embrionales de riñón HEK293 a 96 recipientes con un plásmido que contiene cADN de Axl. Se utilizó como reactivo de transfección Superfect (Qiagen). La transfección del eje del único vector funcionó como control negativo para la expresión de Axl. Tras incubarla toda la noche, se sustituyó el supernatante celular con un medio fresco. El día siguiente, las células de expresión de Axl se incubaron durante 1 hora con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) a concentraciones apropiadas. Las células se lisaron con tampón y se inspeccionó la expresión de Axl en los lisados y la fosforilación utilizando anticuerpos H-124 (Santa Cruz) y AF2228 (R&D), respectivamente. Para la cuantificación se utilizó tecnología de mesoescala.

**[0200]** La **Tabla 2** muestra los datos de la actividad en el ensayo de unión de Axl y el ensayo de fosforilación celular de Axl para los compuestos seleccionados del invento. La inhibición se indica con IC<sub>50</sub> con la siguiente clave: A = IC<sub>50</sub> menos de 0,5uM; B = IC<sub>50</sub> mayor de 0,5uM, pero menor de 5,0uM; C = IC<sub>50</sub> mayor de 5,0uM; - = no se mide

**Tabla 2**

<b>Ejemplo</b>	<b>Nomenclatura</b>	<b>Ensayo de unión de Axl</b>	<b>Ensayo de fosforilación celular de Axl</b>
<b>1</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1,5-dimetilpirazol-3-carboxamida	B	B
<b>2</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-[4-(trifluorometilo)fenil]tiazole-4-carboxamida	B	-
<b>3</b>	4-bromo-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida	B	B
<b>4</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-metilpirazol-3-carboxamida	B	B
<b>5</b>	1-tert-butil-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida	A	A
<b>6</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]tiazole-2-Carboxamida	B	-
<b>8</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilindazole-3-carboxamida	B	-
<b>9</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-5-metilisoxazole-3-carboxamida	B	-
<b>10</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-2-feniltiazole-4-carboxamida	B	B
<b>13</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-propilpirazol-3-carboxamida	B	A
<b>15</b>	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(2,2,2-	B	A

	trifluoroetoximetilo)pirazol-3-carboxamida		
16	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
17	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
18	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
19	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
20	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	B	B
21	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
22	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
23	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
24	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
25	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
26	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
27	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
28	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
29	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
30	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
31	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilofenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
32	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
33	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
34	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
35	N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
36	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-dimetiloamino)etilo)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
37	N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluorofenil]-1-[2-(2-dimetiloamino)etilo]-4-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
38	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida	A	A
39	4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida	B	A
40	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida	B	A
41	1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida	A	A
42	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1,5-dimetilo-pirazol-3-carboxamida	A	A
43	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
44	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
45	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
46	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-	A	A

	quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida		
47	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	A	A
48	4-(2-d imetiloaminoetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
49	1-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	A	A
50	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida	A	A
51	4-benziloxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
52	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol-3-carboxamida	A	A
53	4-amino-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
54	N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
55	N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
56	N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-5-etoxi-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida	A	A
57	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
58	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
59	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
60	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	A	A
61	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
62	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
63	5-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida	A	A
64	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida sal de ácido trifluoroacético	A	A
65	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
66	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
67	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
68	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida	A	A
69	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
70	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida	A	A

71	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[(1-metilopirrolidin-3-il)metoxi]pirazol-3-carboxamida	A	B
72	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida	A	A
73	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
74	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
75	4-(ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
76	4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
77	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-3-carboxamida	A	A
78	1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida	A	A
80	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-2-fenil-oxazole-4-carboxamida	A	A
81	N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida	A	B
82	4-etoxi-N-[4-[[7-[(1-etilo-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
83	4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[7-[(1-isobutil-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
84	N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
85	N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida	A	A
86	1-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida	A	A
87	N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-(2-dimetiloaminoetilo)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida	B	A
89	N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
90	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
91	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
92	N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
94	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
95	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metilofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	B
96	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
97	N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
98	N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	B	A
99	1-(4-aminofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
100	N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxifenil)tiazole-2-carboxamida	B	-
101	N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-feniltiazole-2-carboxamida	A	A
102	4-bromo-N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)tiazole-2-carboxamida	A	A
103	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
104	N-(5-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A
105	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolona-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida	A	A



<b>106</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1'-metilo-1'H-[1,3'-bipirazol]-3-carboxamida	A	-
<b>Ref1</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-1-fenil-5-(trifluorometilo)-1 H-pirazol-4-carboxamida	>10mM	-
<b>Ref2</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-5-fenilisoxazole-3-carboxamida	>10mM	-
<b>Ref3</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)fenil)furan-2-carboxamida	>10mM	-
<b>Ref4</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)fenil)tiofene-3-carboxamida	7042nM	-
<b>Ref5</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-i)oxi)fenil)isonicotinamida	>10mM	-
<b>Ref6</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)fenil)tiofeno-2-carboxamida	8293nM	-
<b>Ref7</b>	N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)fenil)picolinamida	9302nM	-

Fuente para los ejemplos de referencia del Ref1 al Ref7:

**[0201]**

5

Ref1: Ejemplo 20 de la página 106/107 de WO2008035209A2 (D01 en ESR)

Ref2: Ejemplo 21 de la página 106/107 de WO2008035209A2

Ref3: Compuesto 64, Ejemplo 53 de la página 47 de EP0860433A1 (D02 en ESR)

Ref4: Compuesto 65, Ejemplo 54 de la página 47 de EP0860433A1

10 Ref5: Compuesto 71, Ejemplo 60 de la página 49 de EP0860433A1

Ref6: Compuesto 72, Ejemplo 61 de la página 49 de EP0860433A1

Ref7: Compuesto 77, Ejemplo 61 de la página 50 de EP0860433A1

15 **[0202]** A partir de la Tabla 2 se ve claramente que todos los Ejemplos de Referencia (Ref1 - Ref7) muestran unos datos de unión como resultado del ensayo que son peores y están en la gama de 10 mM y más elevados. En contraste con los siete Ejemplos de Referencia, los compuestos del presente invento son, como media, entre diez y cien veces más efectivos en los ensayos de unión de Axl.

20 **[0203]** Parece que el patrón de sustitución y la posición de los hetero-átomos y especialmente la posición del átomo de nitrógeno del sustituto D es importante para una mejor actividad de los compuestos del invento. Si comparamos el compuesto 21 de WO2008035209A2 con el ejemplo 9 del presente invento, los dos compuestos tienen claras similitudes. De todas formas, el compuesto 21 de WO2008035209A2 muestra para el ensayo de unión de Axl un valor peor, de más de 10 mM, mientras que el ejemplo 9 da 3.389 mM.

25 **[0204]** Puede llegarse a la conclusión de que la posición de los heteroátomos y la sustitución fenil en el anillo isoxazole (anillo D) no es adecuada en comparación con el ejemplo 9 del presente invento. De esa forma, parece importante que un átomo de nitrógeno esté presente en el D sustituyente en el entorno inmediato del átomo de carbono que está unido al grupo de la amida. De esa forma, el residuo de isoxazole como sustituyente D debería estar unido a través del átomo de carbono 3-il al grupo de la amida y no a través del átomo de carbono de 4-il ni al átomo de carbono de 5-il en su configuración del compuesto 21 de WO2008035209A2. A partir del Ejemplo 80 (Ensayo de unión de Axl 0,184µM) del presente invento, podemos llegar a la conclusión de que el grupo de oxazole como sustituyente D debería estar unido al grupo de la amida a través del átomo de carbono 2-il o el átomo de carbono 4-il, pero no a través del átomo de carbono de 5-il.

35 **[0205]** Puede obtenerse la misma conclusión a partir de la comparación del 20 de WO2008035209A2 con el ejemplo 17 del presente invento que, de nuevo, son muy parecidos y solo se diferencian en el patrón de sustitución del sustituyente D. El Ejemplo 17, donde el residuo de pirazol está unido al grupo de la amida a través del átomo de carbono de 3-il, en el ensayo de unión de Axl da un valor de 0,172 mM, mientras que el compuesto 20 de WO2008035209A2, donde el residuo de pirazol está unido al grupo de la amida a través del átomo de carbono de 4-il muestra con >10mM una unión / inhibición mucho peor en el ensayo de unión de Axl.

40 **[0206]** De esta forma, puede llegarse a la conclusión de que los compuestos que se indican en WO2008035209A2 y que son muy similares a los compuestos del presente invento exhiben un patrón de sustitución incorrecto, especialmente en lo que se refiere al sustituyente D, y de esa forma tienen una menor actividad y potencia como medicamento anti-cancerígeno para for trastornos inducidos por receptores de Axl de tirosina quinasa, tal y como ha demostrado el ensayo de unión de Axl.

45 **[0207]** En relación con compuestos 64, 65, 71, 72 y 77 tal y como se indica en EP0860433A1, que se ha citado como D02 en el Informe Europeo de Búsqueda, puede decirse que estos compuestos no son potentes en el ensayo de unión de Axl, ya que proporcionan valores de aproximadamente 10 mM y mayores, lo que como media es entre 10 y 100 veces menos potente que los compuestos del presente invento. Ya que estos compuestos 64, 65, 71, 72 y 77 (tal y como se presentan en EP0860433A1), difieren en comparación con los compuestos del invento principalmente en el sustituyente D puede concluirse que los sustituyentes de furano, tiofene y piridina como anillo D no son sustituyentes adecuados para obtener inhibidores de alta potencia para la tirosina quinasa de receptor Axl.

50

De esa forma, parece importante que el sustituyente D sea un anillo heterocíclico de cinco miembros y no de seis miembros, y todavía más importante que el sustituyente D contenga como mínimo un átomo de nitrógeno y todavía mejor dos átomos de nitrógeno.

5 **[0208]** De todas formas, en relación con los compuestos 64, 65, 71, 72 más similares 77 que se presentan en EP0860433A1, puede afirmarse que no tienen un patrón de sustitución adecuado, especialmente en el sustituyente D y que los compuestos del presente invento son mucho más potentes, tal y como demuestran los datos del ensayo de unión de Axl.

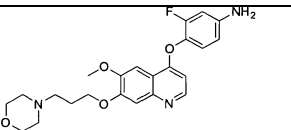
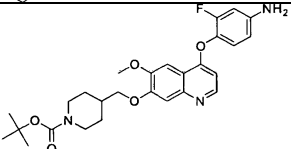
10 **[0209]** De esta forma, los compuestos del presente invento son superiores en relación con los compuestos de EP0860433A1, así como de WO2008035209A2.

15 **[0210]** WO2007146824A2 se citó como D03 en el Informe Europeo de Búsqueda (European Search Report - ESR). D03 no afecta a la novedad de los compuestos del presente invento y ni siquiera cita ningún compuesto similar. En WO2007146824A2, no se presenta ni un solo compuesto que tenga un heterociclo de nitrógeno de 5 miembros como sustituyente D, así que los compuestos de WO2007146824A2 se consideran menos relevantes. Incluso compuestos como los 134, 172, 175, 176, 177, 178, 195 o 196 apenas se parecen a los compuestos del presente invento.

20 **[0211]** Además, hemos observado que las quinolinas que no tienen este residuo D con sustitución de carboxi D del presente invento muestra una actividad entre muy débil e inexistente en el ensayo de unión de Axl (Tabla 3). Por medio de la introducción de un residuo D sustituido por carboxi que se describe en este invento, se han inventado inhibidores muy potentes de la quinasa de Axl. Esto también resalta la importancia del residuo D del sustituto carboxi del presente invento para obtener inhibidores potentes de la quinasa Axl.

25 **Tabla 3**

Nomenclatura	Estructura	Ensayo de unión de Axl
4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluoroanilina		>10000nM
4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)anilina		>10000nM
4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-metiloanilina		>10000nM
3-cloro-4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)anilina		>10000nM
5-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)piridina-2-amina		>10000nM
4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-2-metoxianilina		>10000nM
4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-2-metiloanilina		>10000nM

3-fluoro-4-((6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)quinolina-4-il)oxi)anilina		8503nM
tert-butilo 4-(((4-(4-amino-2-fluorofenoxi)-6-metoxiquinolin-7-il)oxi)metilo)piperidina-1-carboxilato		>10000nM

El Ejemplo 22 del presente invento se ha probado en un modelo oncológico *in vivo* (modelo ortotópico de cáncer de mama para metástasis):

- 5 **[0212]** Se eligieron para el estudio ratones hembra BALB/c que habían desarrollado tumores a partir de células tumorales de mama de ratón 4T1, (se inocularon ortotópicamente a la tercera almohadilla de grasa mamaria). Los ratones se estudiaron de forma aleatoria, basándose en la división en cuatro grupos a partir del volumen del tumor el Día 0 del estudio. Los ratones de cada grupo recibieron tratamiento con el Control (PEG400:H2O (70:30, v/v)), Ejemplo 22 (32 o 106,5 mg/kg) o Cisplatino (4 mg/kg). El Control y el Ejemplo 22 se administraron de forma oral, dos veces al día (cada 12 horas) durante 15 días (Día 0-14) en una dosis de 5 mL/kg. La Cisplatina se administró de forma intravenosa el Día 0, 7 y 14 en una dosis de 10 mL/kg. Los tejidos restantes del hígado de ratones no tratados y tratados, y el hígado de los ratones tratados con Cisplatina se conservó en formalina neutral al 10 % y se insertaron en parafina. Se tiñeron secciones del hígado con hematoxilina y eosina, y se cuantificaron las micrometástasis. El número de metástasis en el hígado se redujo de forma significativa hasta aproximadamente el 50 % del Ejemplo 22 (dosis 106,5vmg/kg) sin ningún efecto secundario.
- 10
- 15

20

25

30

35

40

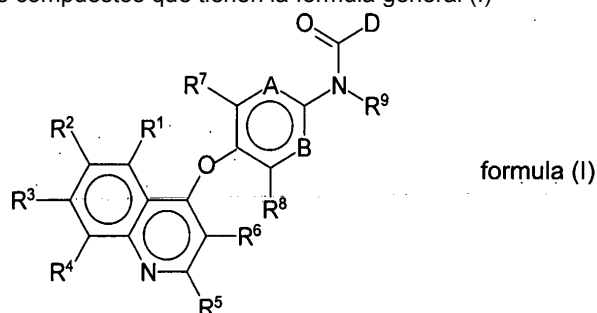
45

50

55

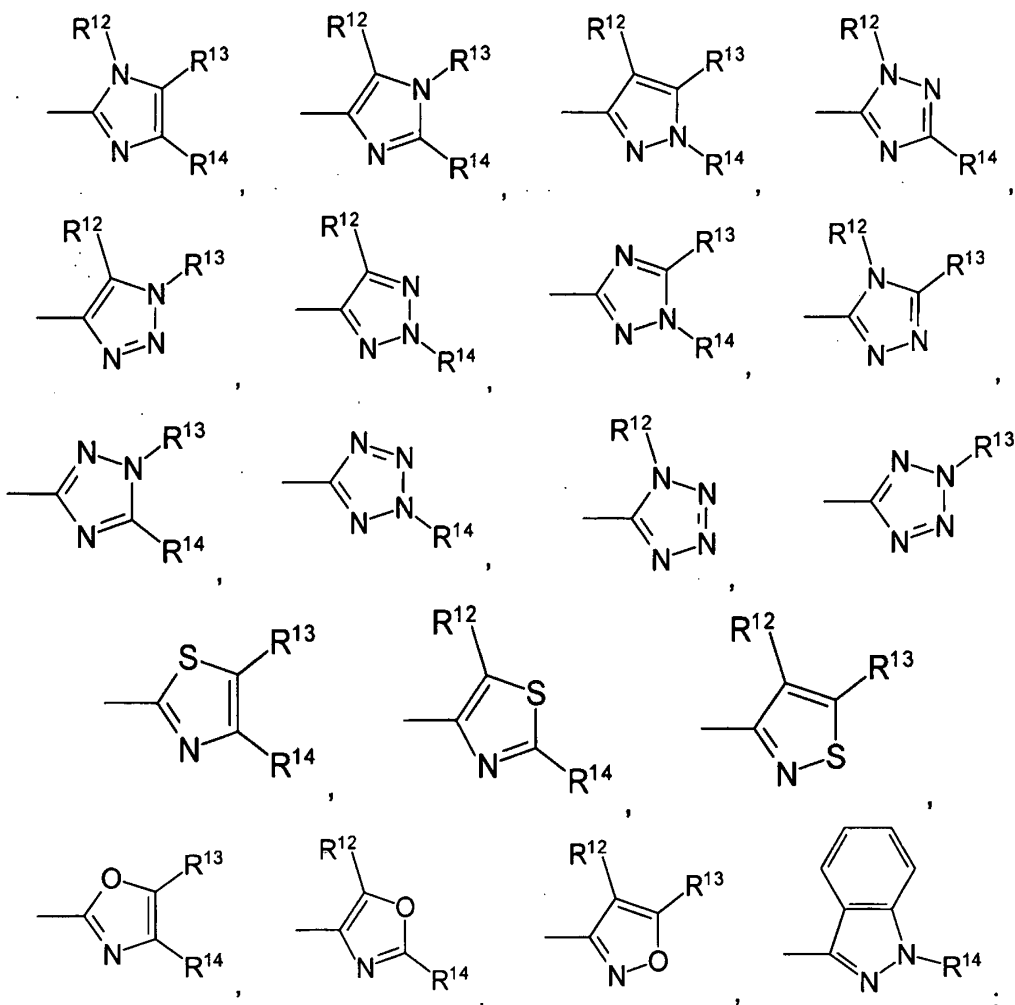
Reivindicaciones

1. Los compuestos que tienen la fórmula general (I)



5 donde

10 A representa C-R10, N;  
 B representa C-R11, N;  
 D representa uno de los siguientes heterociclos



15

20

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>88</sup>, R<sup>92</sup>, R<sup>100</sup> se seleccionan de forma mutuamente independiente a partir de -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>19</sub>, -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -COCH<sub>3</sub>, -COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -Ociclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -OPh, -COC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -OOC-CH<sub>3</sub>, -OOC-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OOC-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -OOC-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -OOC-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, -N[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>I, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Br, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>I, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -

- CH3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)3, -C5H11, -CH(CH3)-C3H7, -CH2-CH(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-CH(CH3)2, -C(CH3)2-C2H5, -CH2-C(CH3)3, -CH(C2H5)2, -C2H4-CH(CH3)2, -C6H13, -C3H6-CH(CH3)2, -C2H4-CH(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-C4H9, -CH2-CH(CH3)-C3H7, -CH(CH3)-CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-CH(CH3)-C2H5, -CH2-CH(CH3)-CH(CH3)2, -CH2-C(CH3)2-C2H5, -C(CH3)2-C3H7, -C(CH3)2-CH(CH3)2, -C2H4-C(CH3)3, -CH(CH3)-C(CH3)3, -CH=CH2, -CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH3, -C2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH3, -CH=CH-C2H5, -CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH=CH, -CH=C(CH3)2, -C(CH3)=CH-CH3, -CH=CH-CH=CH2, -C3H6-CH=CH2, -C2H4-CH=CH-CH3, -CH2-CH=CH-C2H5, -CH=CH-C3H7, -CH2-CH=CH-CH=CH2, -CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-C(CH3)=CH2, -C2H4-C(CH3)=CH2, -CH2-CH(CH3)-CH=CH2, -CH(CH3)-CH2-CH=CH2, -CH2-CH=C(CH3)2, -CH2-C(CH3)=CH-CH3, -CH(CH3)-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH(CH3)2, -CH=C(CH3)-C2H5, -C(CH3)=CH-C2H5, -C(CH3)=C(CH3)2, -C(CH3)2-CH=CH2, -CH(CH3)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CHC(CH3)=CH2, -C4H8-CH=CH2, -C3H6-CH=CH-CH3, -C2H4-CH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C3H7, -CH=CH-C4H9, -C3H6-C(CH3)=CH2, -C2H4-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-CH(CH3)-CH2-CH=CH2, -CH(CH3)-C2H4-CH=CH2, -C2H4-CH=C(CH3)2, -C2H4-C(CH3)=CH-CH3, -CH2-CH(CH3)-CH=CH-CH3, -CH(CH3)-CH2-CH=CH-CH3, -CH2-CH=CH-CH(CH3)2, -CH2-CH=C(CH3)-C2H5, -CH2-C(CH3)=CH-C2H5, -CH(CH3)-CH=CH-C2H5, -CH=CH-CH2-CH(CH3)2, -CH=CH-CH(CH3)-C2H5, -CH=C(CH3)-C3H7, -C(CH3)=CH-C3H7, -CH2-CH(CH3)-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)2-CH=CH2, -C(CH3)2-CH2-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=C(CH3)2, -CH(CH3)-CH=C(CH3)2, -C(CH3)2-CH=CH-CH3, -CH(CH3)-C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH(CH3)2, -C(CH3)=CH-CH(CH3)2, -C(CH3)=C(CH3)-C2H5, -CH=CH-C(CH3)3, -C(CH3)2-C(CH3)=CH2, -CH(C2H5)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)(C2H5)-CH=CH2, -CH(CH3)-C(C2H5)=CH2, -CH2-C(C3H7)=CH2, -CH2-C(C2H5)=CH-CH3, -CH(C2H5)-CH=CH-CH3, -C(C4H9)=CH2, -C(C3H7)=CH-CH3, -C(C2H5)=CH-C2H5, -C(C2H5)=C(CH3)2, -C[C(CH3)3]=CH2, -C[CH(CH3)(C2H5)]=CH2, -C[CH2-CH(CH3)2]=CH2, -C2H4-CH=CH-CH=CH2, -CH2-CH=CHCH2-CH=CH2, -CH=CH-C2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C(CH3)=CH2, -CH2-CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH(CH3)-CH=CH-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH(CH3)-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH=C(CH3)2, -CH=CH-C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH=CH-CH3, -C(CH3)=CH-CH=CH-CH3, -CH=C(CH3)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=CH-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-CH=CH-CH=CH2, -C≡CH, -C≡C-CH3, -CH2-C≡CH, -C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-CH3, -C≡C-C2H5, -C3H6-C≡CH, -C2H4-C≡C-CH3, -CH2-C≡C-C2H5, -C≡C-C3H7, -CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-CH3, -C4H8-C≡CH, -C3H6-C≡C-CH3, -C2H4-C≡C-C2H5, -CH2-C≡C-C3H7, -C≡C-C4H9, -C2H4-CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C2H4-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡C-CH3, -CH(CH3)-CH2-C≡C-CH3, -CH(CH3)-C≡C-C2H5, -CH2-C≡CCH(CH3)2, -C≡C-CH(CH3)-C2H5, -C≡C-CH2-CH(CH3)2, -C≡C-C(CH3)3, -CH(C2H5)-C≡C-CH3, -C(CH3)2-C≡CCH3, -CH(C2H5)-CH2-C≡CH, -CH2-CH(C2H5)-C≡CH, -C(CH3)2-CH2-C≡CH, -CH2-C(CH3)2-C≡CH, -CH(CH3)-CH(CH3)-C≡CH, -CH(C3H7)-C≡CH, -C(CH3)(C2H5)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-CH=CH2, -C≡C≡C-CH, -CH(C≡CH)2, -C2H4-C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-C≡C-CH3, -CH2-C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, -C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3, R<sup>21</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan de forma mutuamente independiente a partir de -R<sup>88</sup>, -R<sup>37</sup>, -R<sup>38</sup>, -R<sup>54</sup>, -O-R<sup>54</sup>, -R<sup>55</sup>, -O-R<sup>55</sup>, -R<sup>56</sup>, -OR<sup>56</sup>, -R<sup>57</sup>, -O-R<sup>57</sup>, donde los grupos C1-6alquil, C2-6alquenil, C2-6alquinil o C1-6alcoxi representados por R<sup>88</sup> se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>71</sup>, R<sup>72</sup>, -R<sup>138</sup>, -COOH, -COOCH3, -COOC2H5, -COOC3H7, -COOCH(CH3)2, -COOC(CH3)3, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sup>2</sup>-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sup>m</sup>-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -NR<sup>16R17</sup>, o R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> se seleccionan de forma mutuamente independiente a partir de -O-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-R<sup>18</sup>, -OCR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-CR<sup>79R80</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-CR<sup>79R80</sup>-CR<sup>81R82</sup>-R<sup>18</sup>, -O-CR<sup>73R74</sup>-CR<sup>75R76</sup>-CR<sup>77R78</sup>-CR<sup>79R80</sup>-CR<sup>81R82</sup>-CR<sup>83R84</sup>-R<sup>18</sup>, R<sup>73</sup> - R<sup>84</sup> de forma mutuamente independiente representan -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -R<sup>85</sup>; R<sup>18</sup> representa -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>86</sup>, -R<sup>87</sup>, -COOH, -COOCH3, -COOC2H5, -COOC3H7, -COOCH(CH3)2, -COOC(CH3)3, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sup>2</sup>-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sup>m</sup>-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17</sup>H, -NR<sup>16R17</sup>; m = 0, 1, 2; R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, que podrían ser iguales o diferentes, representan -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO2, -CH3, -C2H5, -C3H7, -CH(CH3)2, -C4H9, -CH2-CH(CH3)2, ciclo-C3H5, -CH2-ciclo-C3H5, -CH(CH3)-C2H5, -C(CH3)3, -C5H11, -CH(CH3)-C3H7, -CH2-CH(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-CH(CH3)2, -C(CH3)2-C2H5, -CH2-C(CH3)3, -CH(C2H5)2, -C2H4-CH(CH3)2, -C6H13, -C3H6-CH(CH3)2, -C2H4-CH(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-C4H9, -CH2-CH(CH3)-C3H7, -CH(CH3)-CH2-CH(CH3)2, -CH(CH3)-CH(CH3)-C2H5, -CH2-CH(CH3)-CH(CH3)2, -CH2-C(CH3)2-C2H5, -C(CH3)2-C3H7, -C(CH3)2-CH(CH3)2, -C2H4-C(CH3)3, -CH(CH3)-C(CH3)3, -CH=CH2, -CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH3, -C2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH3, -CH=CH-C2H5, -CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH=CH, -CH=C(CH3)2, -C(CH3)=CH-CH3, -CH=CH-CH=CH2, -C3H6-CH=CH2, -C2H4-CH=CH-CH3, -CH2-CH=CH-C2H5, -CH=CH-C3H7, -CH2-CH=CH-CH=CH2, -CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-C(CH3)=CH2, -C2H4-C(CH3)=CH2, -CH2-CH(CH3)-CH=CH2, -CH(CH3)-CH2-CH=CH2, -CH2-CH=C(CH3)2, -CH2-C(CH3)=CH-CH3, -CH(CH3)-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH(CH3)2, -CH=C(CH3)-C2H5, -C(CH3)=CH-C2H5, -C(CH3)=C(CH3)2, -C(CH3)2-CH=CH2, -CH(CH3)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CHC(CH3)=CH2, -C4H8-CH=CH2, -C3H6-CH=CH-CH3, -C2H4-CH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C3H7, -CH=CH-C4H9, -C3H6-C(CH3)=CH2, -C2H4-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-CH(CH3)-CH2-CH=CH2, -CH(CH3)-C2H4-CH=CH2, -C2H4-CH=C(CH3)2, -C2H4-C(CH3)=CH-CH3, -CH2-CH(CH3)-CH=CH-CH3, -CH(CH3)-CH2-CH=CH-CH3, -CH2-CH=CH-CH(CH3)2, -CH2-CH=C(CH3)-C2H5, -CH(CH3)-CH=CH-C2H5, -CH=CH-CH2-CH(CH3)2, -CH=CH-CH(CH3)-C2H5, -CH=C(CH3)-C3H7, -C(CH3)=CH-C3H7, -CH2-CH(CH3)-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)2-CH=CH2, -C(CH3)2-CH2-CH=CH2, -

5 CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
 C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>,  
 10 -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CHCH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-  
 CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-  
 15 CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-  
 CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-  
 CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 20 CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -  
 C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡CH, -C≡CC≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-  
 25 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-  
 C≡C-CH<sub>3</sub>, -O-R<sup>89</sup>;  
 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, que podrían ser iguales o diferentes, representan -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, cydo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -  
 30 CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -  
 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -  
 CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>27</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 35 CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-  
 40 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CHC(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-  
 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 45 CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-  
 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-  
 CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-  
 C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 50 CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -  
 C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CHCH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -  
 55 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -  
 CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -  
 C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-  
 CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -  
 60 CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
 -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -  
 C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡CH, -C≡CC≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-  
 C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-  
 CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-  
 65 C≡C-CH<sub>3</sub>, -O-R<sup>90</sup>, -O-R<sup>110</sup>, -O-R<sup>111</sup>, donde los grupos C1-6alquil, C2-6alquenil, C2-6alquinil y C1-6alcoxi se mono o  
 polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -;  
 R<sup>9</sup> representa -H, -R<sup>91</sup>;  
 R<sup>12</sup> representa -R<sup>92</sup>, -CN, -R<sup>93</sup>, -R<sup>94</sup>, -OR<sup>94</sup>, fenil, naftalinil, donde los grupos C1-6alquil, C2-6alquenil, C2-6alquinil o  
 C1-6alcoxi representados por R<sup>92</sup> se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O-R<sup>95</sup>, R<sup>96</sup>,  
 -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16R17</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>16R17</sup>, -  
 SOm-R<sup>16R17</sup>, -CR<sup>16R17H</sup>, -NR<sup>16R17</sup>; y donde los sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o

- insaturado de entre tres y doce miembros representado por  $R^{137}$  se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, - $R^{96}$ ;
- $R^{13}$  se selecciona a partir de -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH=CH-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C[C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C[CH(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)]=CH<sub>2</sub>, -C[CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]=CH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CHCH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=CHCH=CH-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-CH=CH-CH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CH<sub>2</sub>, -CH=CH-CH=CH-CH=CH<sub>2</sub>, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡CH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>-C≡CH, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C≡C-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C≡CCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CCH<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)-C≡CH, -C(CH<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-C≡CH, -C=C-C=CH, -CH<sub>2</sub>-C=C-C≡CH, -C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡C-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C≡CH, -CH<sub>2</sub>-C≡C-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>3</sub>, -C≡C-C≡C-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C≡C-CH(CH<sub>3</sub>)-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -C(C≡CH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(C≡CH)<sub>2</sub>, -CH(C≡CH)-C≡C-CH<sub>3</sub>, ciclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>, -O- $R^{97}$ , - $R^{98}$ , - $R^{99}$ , donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$  representan los grupos de alqueniene,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  podrían combinarse para formar un anillo aromático condensado junto con los átomos del residuo D a los que están unidos  $R^{12}$  y  $R^{13}$  para formar un grupo bicíclico con residuo D;
- $R^{14}$  representa
- (i) -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>;
- (ii) - $R^{100}$ , - $R^{101}$ , - $R^{102}$ , -O- $R^{102}$ , - $R^{103}$ , -O- $R^{103}$ , - $R^{136}$ , donde los grupos C1-6alquil, C2-6alquenil, C2-6alquinil y C1-6alcoxi representados por  $R^{100}$  y los grupos de éter representados por - $R^{136}$  se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O- $R^{104}$ , - $R^{105}$ , -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -SO<sup>2</sup>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -SO<sup>m</sup>-R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>H, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;
- (iii) - $R^{113}$ , donde el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros representado por - $R^{113}$  se mono o polisustituyen opcionalmente por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, =O, - $R^{16}$ , - $R^{17}$ , - $R^{106}$ , -O- $R^{107}$ , - $R^{108}$ , - $R^{109}$ , un grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y ocho miembros, donde los grupos de C1-6alquil representados por  $R^{106}$ , los grupos de C1-6alquenil representados por  $R^{108}$ , los grupos de C2-6alquinil representados por  $R^{109}$ , los grupos de C1-6alcoxi representados por -O- $R^{107}$  se mono o polisustituyen opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -O- $R^{104}$ , - $R^{105}$ , -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -(C=O)-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -SO<sup>2</sup>-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -SO<sup>m</sup>-R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>H, -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>;
- $R^{16}$  y  $R^{17}$ , que podrían ser iguales o diferentes, representan -H, - $R^{112}$ , sustituidos opcionalmente por -OH, -F, -Cl, -Br, -I, -NH<sub>2</sub>, -CN;
- o, de forma alternativa,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  podrían combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formando un grupo heterocíclico saturado o insaturado de entre cinco y ocho miembros seleccionado a partir de - $R^{114}$ , que es opcionalmente mono o polisustituido por -OH, =O, - $R^{116}$ , - $R^{117}$ , - $R^{118}$ , -O- $R^{119}$ , - $R^{120}$ , o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionados a partir de - $R^{115}$ , donde el grupo de C1-6alquil representado por  $R^{116}$ , el grupo de C2-6alquenil representado por  $R^{117}$ , el grupo de C2-

6alquil representado por  $R^{118}$  se sustituyen, opcionalmente, con -OH,  $-R^{122}$ , o por un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionados a partir de  $-R^{121}$ ;

un grupo de amino en el que uno o dos átomos de hidrógeno del grupo de amino se pueden sustituir por  $-R^{123}$ , o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionados a partir de  $-R^{124}$ , y el grupo de C1-6alquil representado por  $R^{123}$  se puede sustituir por -OH,  $-R^{125}$ , o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionado a partir de  $-R^{126}$ ,

o un sistema de anillo carbocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionados a partir de  $-R^{127}$ ; pueden sustituirse por -OH, =O,  $-R^{128}$ ,  $-R^{129}$ ,  $-R^{130}$ ,  $-O-R^{131}$ ,  $-R^{132}$ , o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionados a partir de  $-R^{133}$ , donde el grupo e C1-6alquil representado por  $R^{128}$ , grupo de C2-6alqueniil representado por  $R^{129}$  y grupo de C2-6alquiniil representado por  $R^{130}$  se pueden sustituir por -OH,  $-R^{134}$ , o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre tres y doce miembros seleccionados a partir de  $-R^{135}$ ;

cuando el grupo carbocíclico o heterocíclico se sustituye por grupos de C1-6alquil, dos grupos de alquil podrían combinarse conjuntamente para formar una cadena de alqueno; y el grupo carbocíclico o heterocíclico podría condensarse con otro grupo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de entre cinco y siete miembros para formar un grupo bicíclico;

$R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{71}$ ,  $R^{85}$ ,  $R^{86}$ ,  $R^{89}$ ,  $R^{90}$ ,  $R^{91}$ ,  $R^{95}$ ,  $R^{97}$ ,  $R^{104}$ ,  $R^{106}$ ,  $R^{107}$ ,  $R^{110}$ ,  $R^{111}$ ,  $R^{112}$ ,  $R^{116}$ ,  $R^{119}$ ,  $R^{122}$ ,  $R^{123}$ ,  $R^{125}$ ,  $R^{128}$ ,  $R^{131}$  y  $R^{134}$  representan, de forma mutuamente independiente -CH<sub>3</sub>, -H, -CF<sub>3</sub>, -Ph, -CH<sub>2</sub>-Ph, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

$R^{21}$  y  $R^{98}$  representa de forma mutuamente independiente  $-CR^{22}R^{23}R^{24}$ ,  $-CR^{23}R^{24}CR^{25}R^{26}R^{22}$ ,  $-CR^{23}R^{24}CR^{25}R^{26}CR^{27}R^{28}R^{22}$ ,  $-CR^{23}R^{24}CR^{25}R^{26}CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}R^{22}$ ,  $-CR^{23}R^{24}CR^{25}R^{26}CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}CR^{31}R^{32}R^{22}$ ,  $-CR^{23}R^{24}CR^{25}R^{26}CR^{27}R^{28}CR^{29}R^{30}CR^{31}R^{32}CR^{33}R^{34}R^{22}$ ;

$R^{22}$  -  $R^{34}$  representan de forma mutuamente independiente -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CH<sup>3</sup>, -CF<sup>3</sup>, -OCH<sup>3</sup>, -OCF<sup>3</sup>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;  $R^{35}$  y  $R^{99}$  representan de forma mutuamente independiente -O-CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -O-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>R<sup>22</sup>, -O-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -O-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>R<sup>22</sup>, -O-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -O-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>R<sup>22</sup>;

$R^{36}$ ,  $R^{72}$ ,  $R^{87}$ ,  $R^{96}$ ,  $R^{105}$ ,  $R^{120}$ ,  $R^{132}$  y  $R^{136}$  representan de forma mutuamente independiente -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-XH, -XCR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -X-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-XH, -XCR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>R<sup>22</sup>, -X-CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-CR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-CR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>-CR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-CR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>-CR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>-CR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-CR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>-CR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>-CR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>-CR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-CR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>-CR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>-CR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>-CR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>-CR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>R<sup>22</sup>, -CR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>-X-CR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>-CR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>-CR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>-CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>-CR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>-CR<sup>35</sup>R<sup>36</sup>-CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-CR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>-CR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>-CR<sup>45</sup>R<sup>46</sup>-CR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>-CR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>-CR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>-CR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>-CR<sup>55</sup>R<sup>56</sup>R<sup>22</sup>;

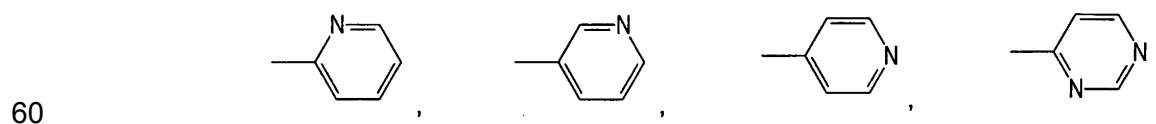
$R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{93}$  y  $R^{101}$  representan de forma mutuamente independiente -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-YH, -Y-CR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>R<sup>41</sup>, -YCR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-Y-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-YH, -Y-CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-Y-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-Y-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-YH, -YCR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-Y-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-Y-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-Y-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-Y-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-Y-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-Y-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-Y-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>-CR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-Y-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>-CR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>-CR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-Y-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>-CR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>-CR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>-CR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-Y-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>-CR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>-Y-CR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-Y-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>R<sup>39</sup>, -CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>-CR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>-CR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>-CR<sup>48</sup>R<sup>49</sup>-CR<sup>50</sup>R<sup>51</sup>-CR<sup>52</sup>R<sup>53</sup>-CR<sup>54</sup>R<sup>55</sup>-CR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>R<sup>39</sup>;

YH;

$R^{39}$  -  $R^{53}$  representan de forma mutuamente independiente -H, -CH<sup>3</sup>, -C<sup>2</sup>H<sup>5</sup>, -C<sup>3</sup>H<sup>7</sup>;

Y representa -NR<sup>52</sup>-CO-, -CO-NR<sup>53</sup>-;

$R^{54}$ ,  $R^{55}$  y  $R^{102}$  representan de forma mutuamente independiente









5 C3H7, -CH2-CH(CH3)-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH2-C(CH3)=CH2, -CH(CH3)-CH(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)2-CH=CH2, -C(CH3)2-CH2-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=C(CH3)2, -CH(CH3)-CH=C(CH3)2, -C(CH3)2-CH=CH-CH3, -CH(CH3)-C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH(CH3)2, -C(CH3)=CH-CH(CH3)2, -C(CH3)=C(CH3)-C2H5, -CH=CH-C(CH3)3, -C(CH3)2-C(CH3)=CH2, -CH(C2H5)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)(C2H5)-CH=CH2, -CH(CH3)-C(C2H5)=CH2, -CH2-C(C3H7)=CH2, -CH2-C(C2H5)=CH-CH3, -CH(C2H5)-CH=CH-CH3, -C(C4H9)=CH2, -C(C3H7)=CH-CH3, -C(C2H5)=CH-C2H5, -C(C2H5)=C(CH3)2, -C[C(CH3)3]=CH2, -C[CH(CH3)(C2H5)]=CH2, -C[CH2-CH(CH3)2]=CH2, -C2H4-CH=CH-CH=CH2, -CH2-CH=CHCH2-CH=CH2, -CH=CH-C2H4-CH=CH2, -CH2-CH=CH-CH=CH-CH3, -CH=CH-CH2-CH=CH-CH3, -CH=CHCH=CH-C2H5, -CH2-CH=CH-C(CH3)=CH2, -CH2-CH=C(CH3)-CH=CH2, -CH2-C(CH3)=CH-CH=CH2, -CH(CH3)-CH=CH-CH=CH2, -CH=CH-CH2-C(CH3)=CH2, -CH=CH-CH(CH3)-CH=CH2, -CH=C(CH3)-CH2-CH=CH2, -C(CH3)=CH-CH2-CH=CH2, -CH=CH-CH=C(CH3)2, -CH=CH-C(CH3)=CH-CH3, -CH=C(CH3)-CH=CH-CH3, -(CH3)=CH-CH=CH-CH3, -CH=C(CH3)-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=CH-C(CH3)=CH2, -C(CH3)=C(CH3)-CH=CH2, -CH=CH-CH=CH-CH=CH2;

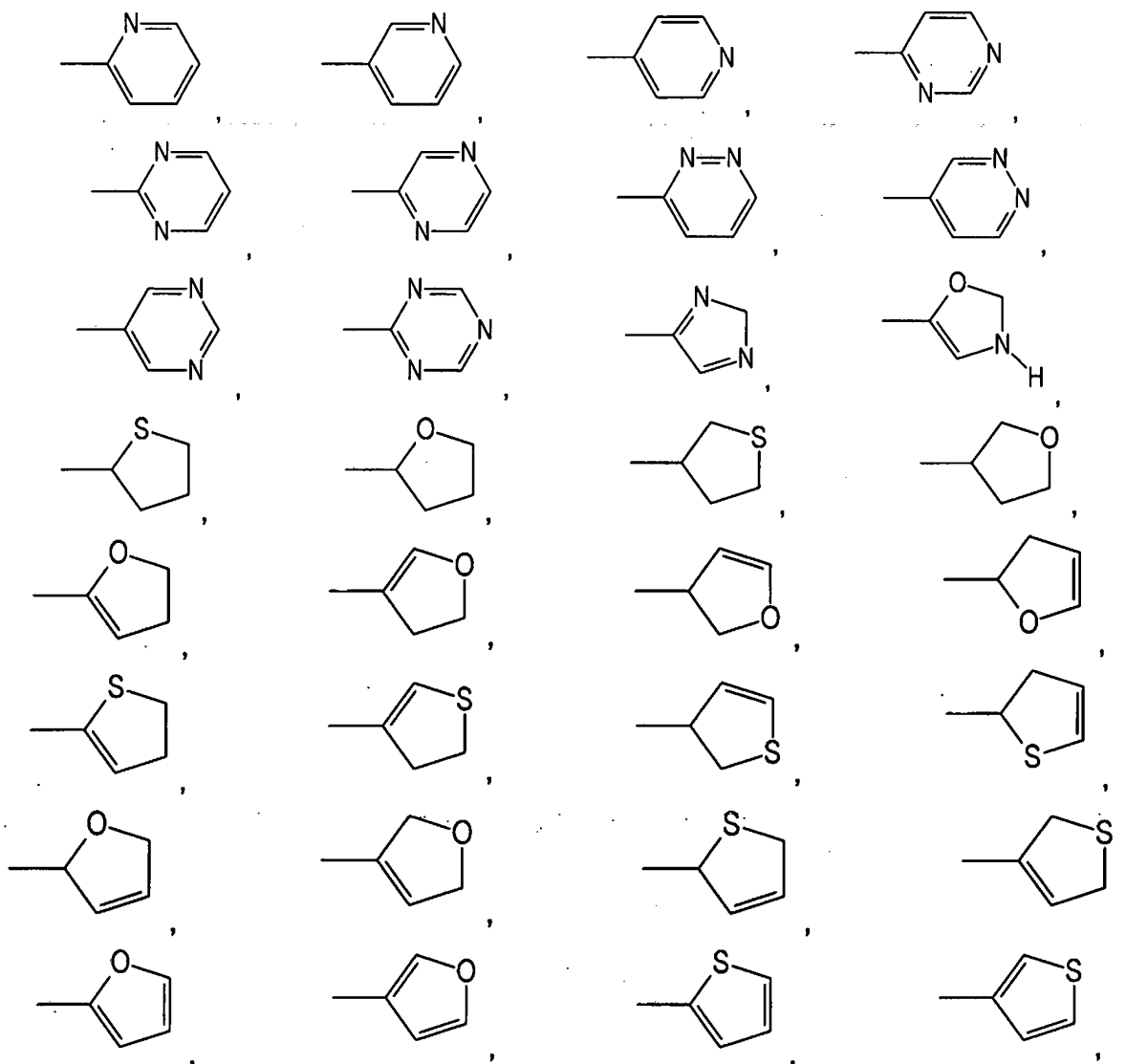
10 R<sup>109</sup>, R<sup>118</sup> y R<sup>130</sup> representan, de forma mutuamente independiente, -H, -C≡CH, -C≡C-CH3, -CH2-C≡CH, -C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-CH3, -C≡C-C2H5, -C3H6-C≡CH, -C2H4-C≡C-CH3, -CH2-C≡C-C2H5, -C≡C-C3H7, -CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-CH3, -C4H8-C≡CH, -C3H6-C≡C-CH3, -C2H4-C≡C-C2H5, -CH2-C≡C-C3H7, -C≡C-C4H9, -C2H4-CH(CH3)-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-CH2-C≡CH, -CH(CH3)-C2H4-C≡CH, -CH2-CH(CH3)-C≡C-CH3, -CH(CH3)CH2-C≡C-CH3, -CH(CH3)-C≡C-C2H5, -CH2-C≡CCH(CH3)2, -C≡C-CH(CH3)-C2H5, -C≡C-CH2-CH(CH3)2, -C≡C-C(CH3)3, -CH(C2H5)-C≡C-CH3, -C(CH3)2-C≡CCH3, -CH(C2H5)-CH2-C≡CH, -CH2-CH(C2H5)-C≡CH, -C(CH3)2-CH2-C≡CH, -CH2-C(CH3)2-C≡CH, -CH(CH3)-CH(CH3)-C≡CH, -CH(C3H7)-C≡CH, -C(CH3)(C2H5)-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-C≡CH, -C≡CC≡C-CH3, -CH(C≡CH)2, -C2H4-C≡C-C≡CH, -CH2-C≡C-CH2-C≡CH, -C≡C-C2H4-C≡CH, -CH2-C≡C-C≡C-CH3, -C≡C-CH2-C≡C-CH3, -C≡C-C≡C-C2H5, -C≡C-CH(CH3)-C≡CH, -CH(CH3)-C≡C-C≡CH, -CH(C≡CH)-CH2-C≡CH, -C(C≡CH)2-CH3, -CH2-CH(C≡CH)2, -CH(C≡CH)-C≡C-CH3; R<sup>113</sup>, R<sup>115</sup>, R<sup>121</sup>, R<sup>124</sup>, R<sup>126</sup>, R<sup>127</sup>, R<sup>133</sup>, R<sup>135</sup>, R<sup>137</sup> y R<sup>138</sup> representan de forma mutuamente independiente

15

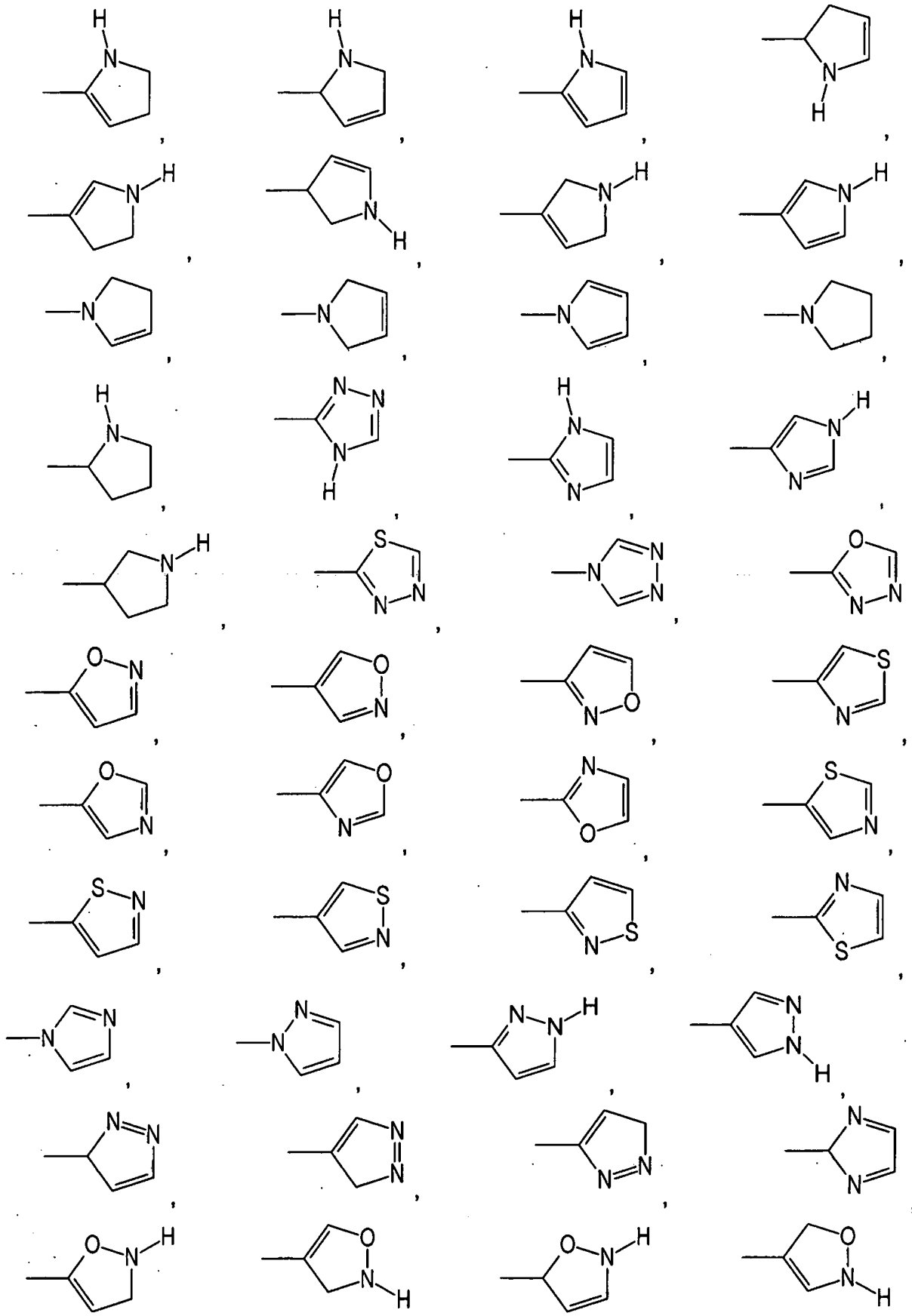
20

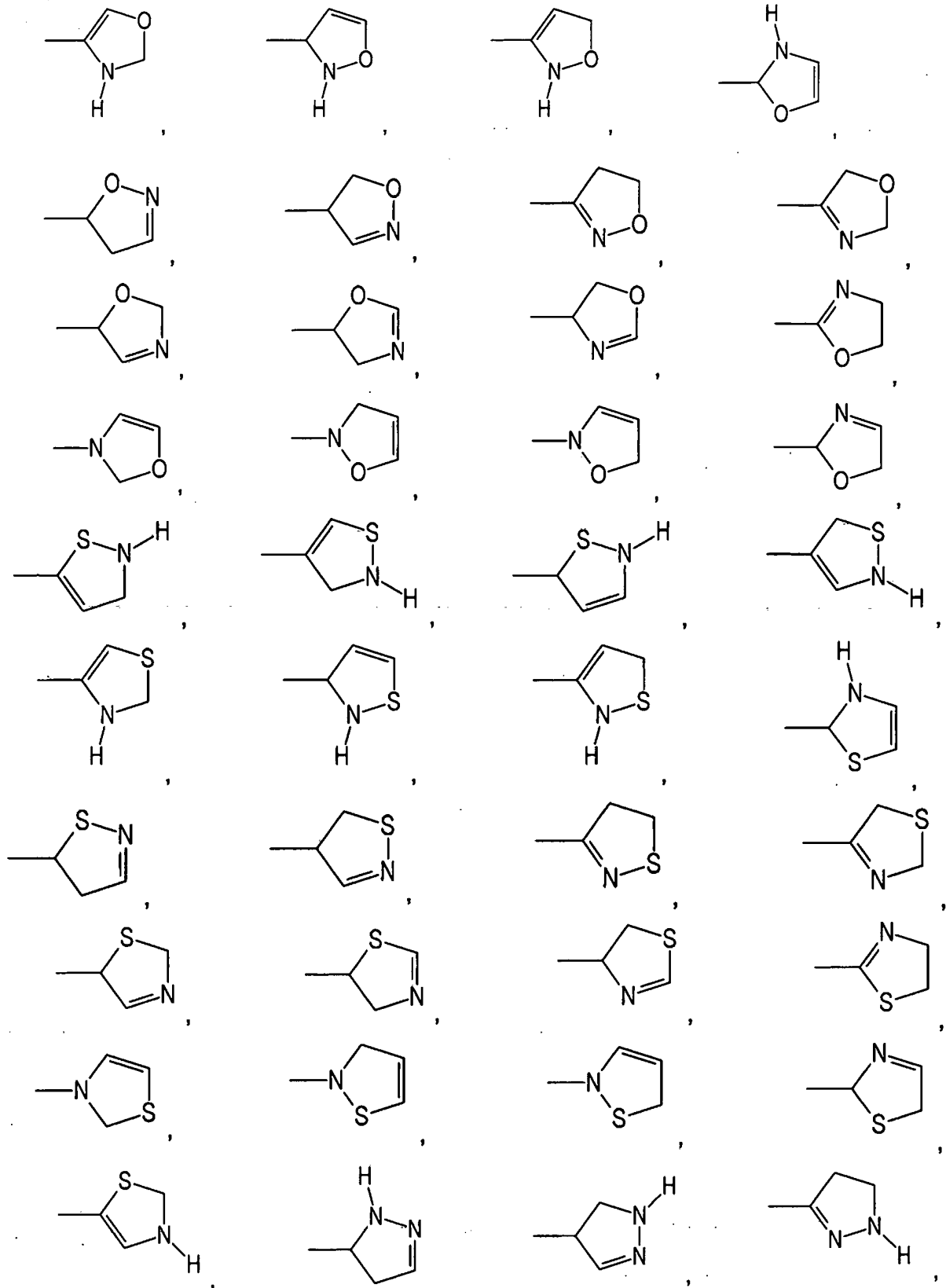
25

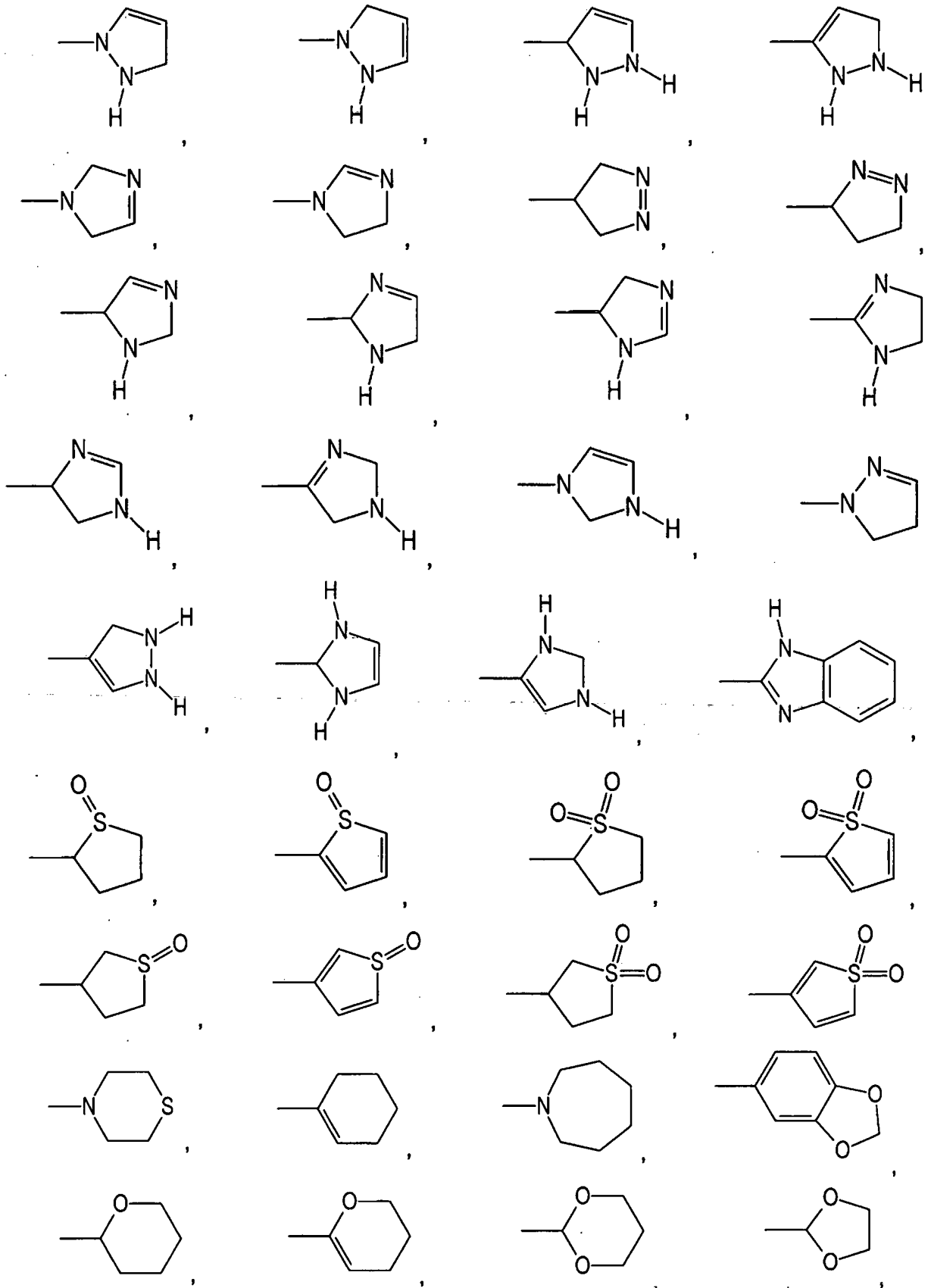
AAA



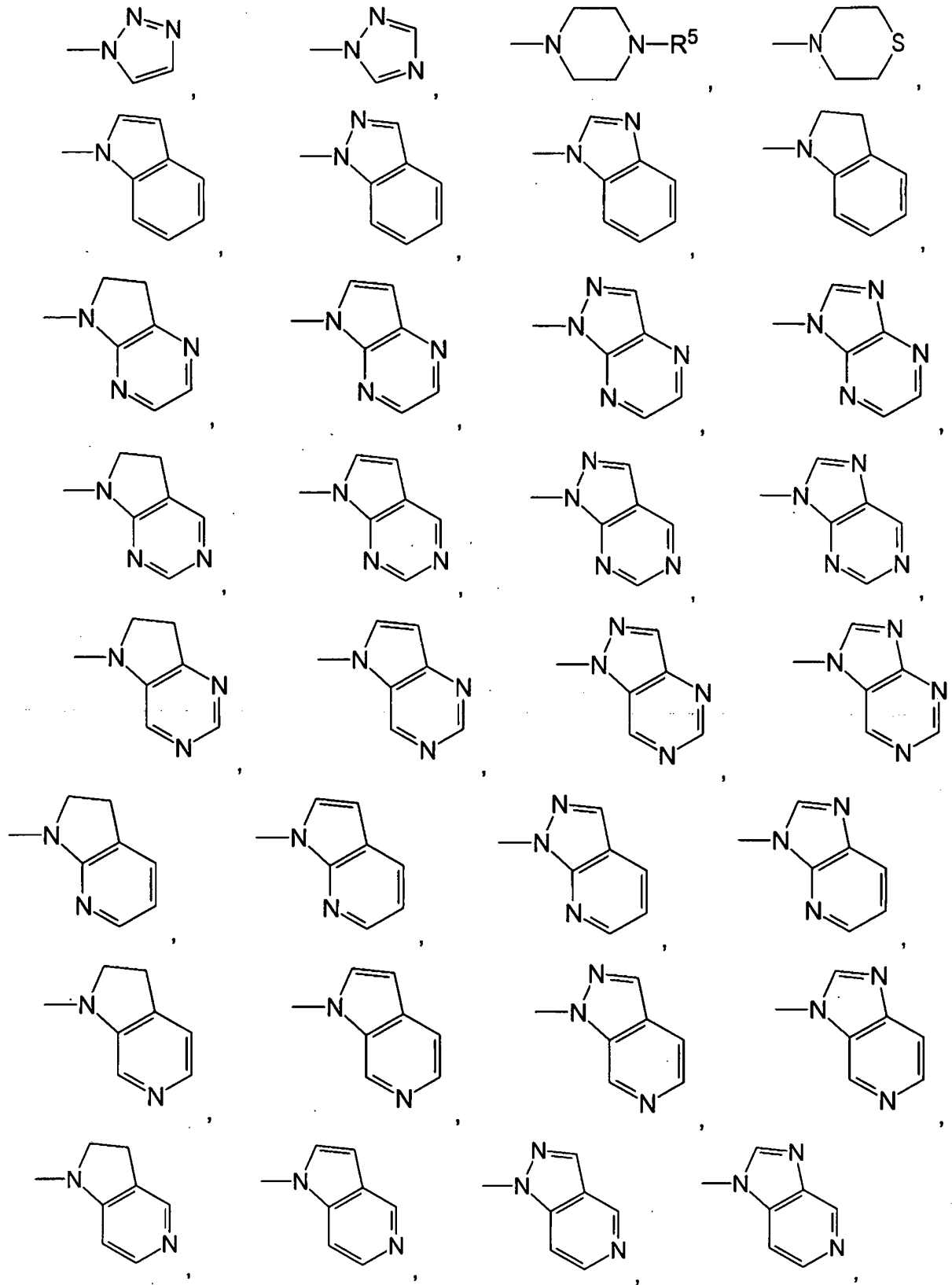
⌘





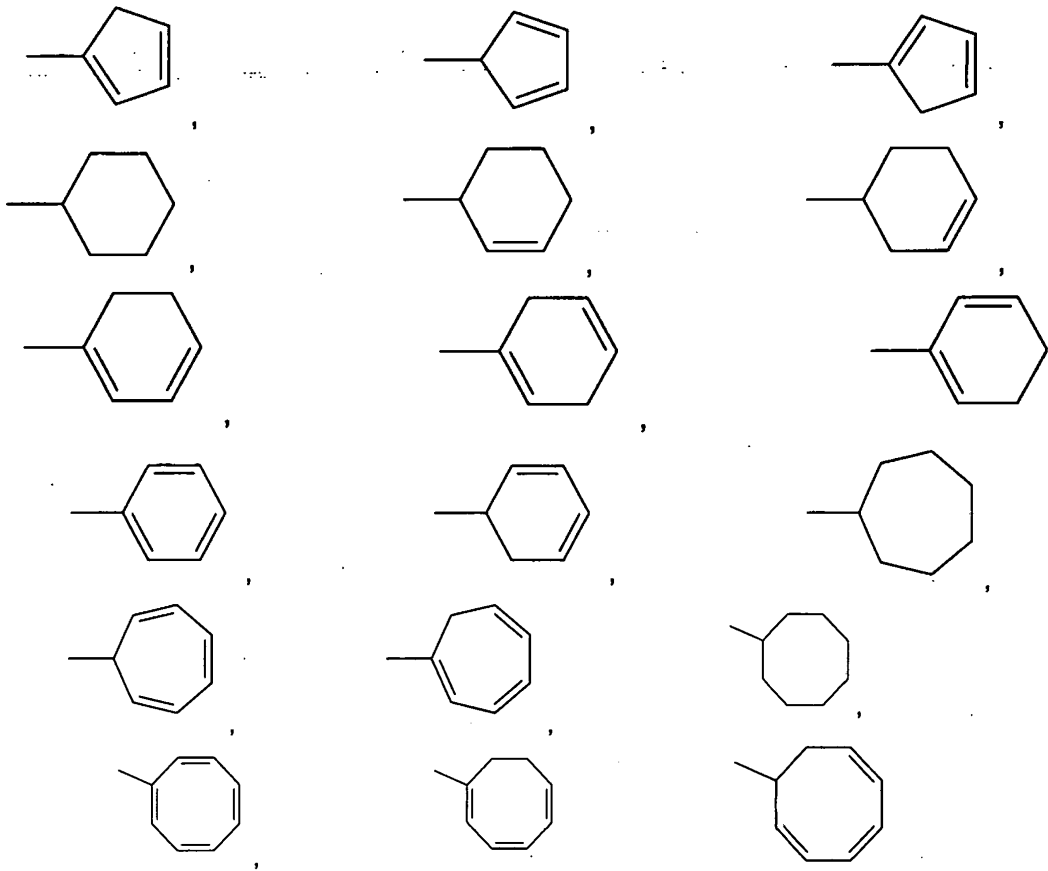




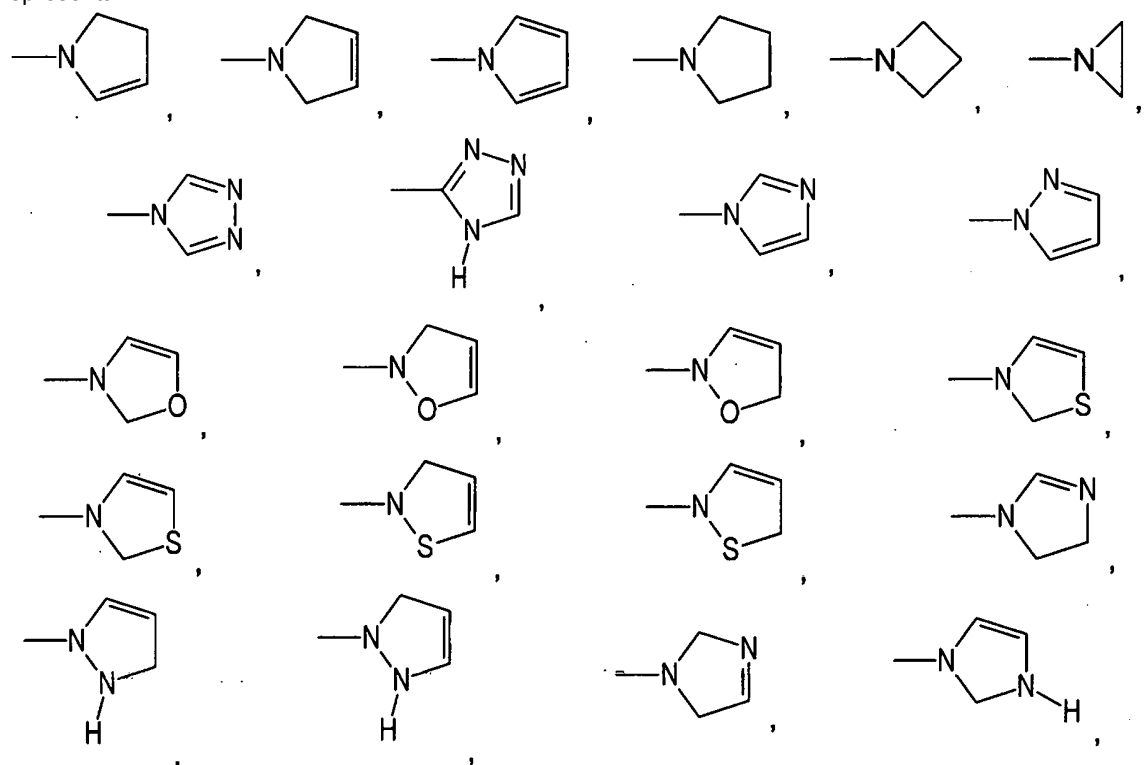


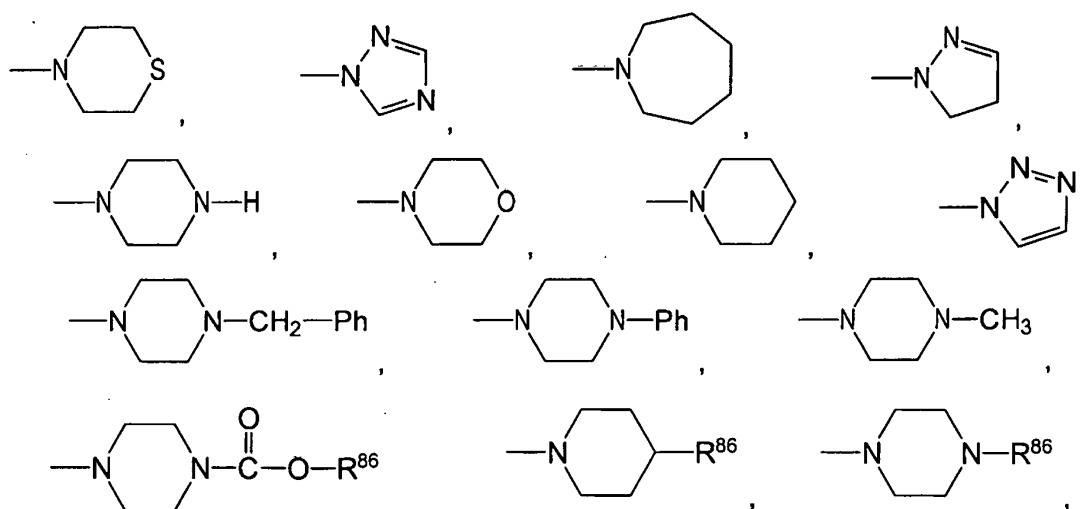






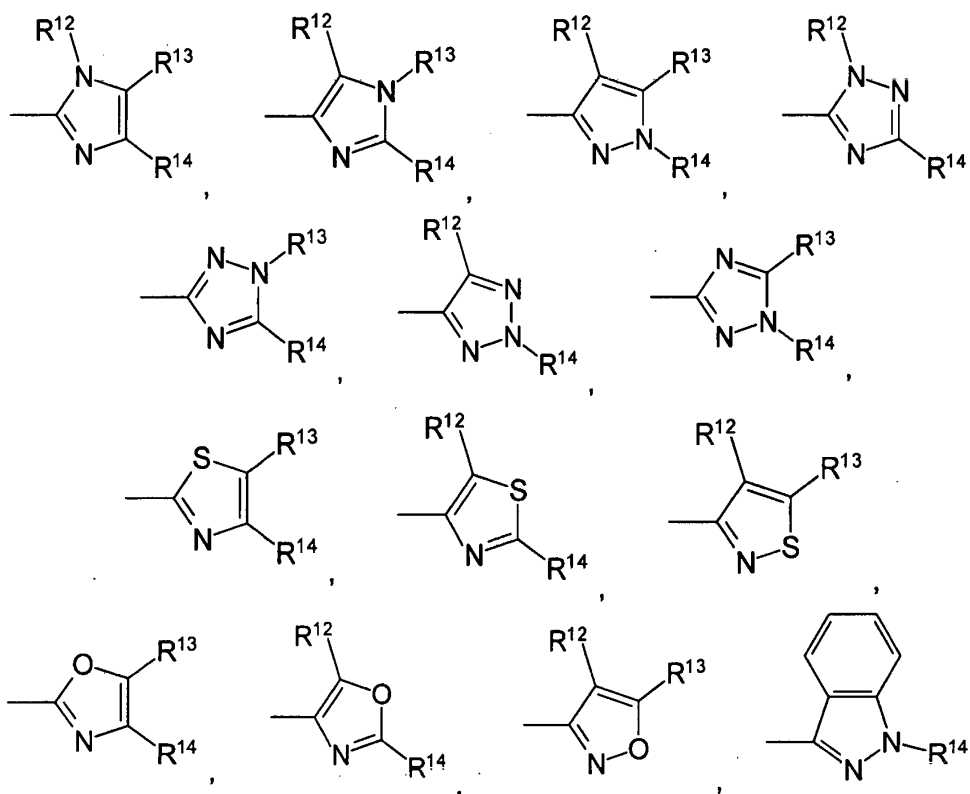
R<sup>114</sup> representa





5 y enantiómeros, formas estereoisoméricas, mezclas de enantiómeros, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, hidratos, solvatos, formas de sales ácidas, tautómeros, óxidos de N y racematos de los compuestos anteriormente mencionados y sales de los anteriores aceptables farmacológicamente.

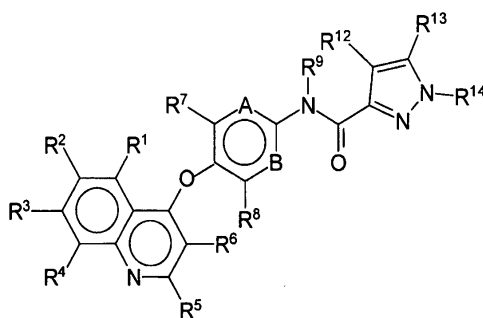
10 2. Los compuestos preparados de acuerdo con la reivindicación 1, en los que el residuo D representa uno de los siguientes heterociclos,



15 y los sustituyentes  $R^{12}$  -  $R^{14}$  tienen los significados definidos en la fórmula (I).

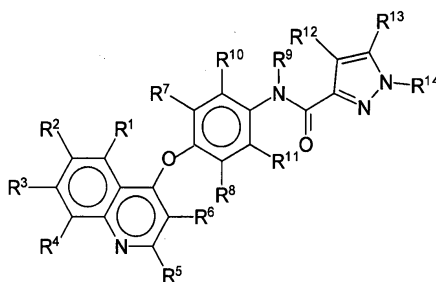
20 3. Los compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en los que  $R^1$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan a partir de hidrógeno o C1-6alquil, especialmente a partir del hidrógeno.

4. Los compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones entre la 1 y la 3, que tienen la fórmula general (Ia)

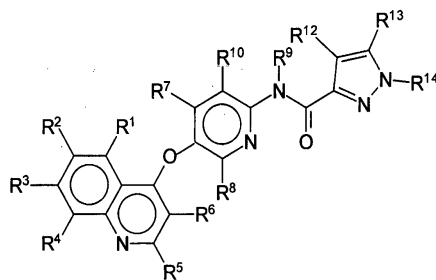


Formula (1a)

5. Los compuestos preparados con cualquiera de las reivindicaciones entre la 1 y la 4, que tienen la fórmula general (1b) o la fórmula general (1c)



Formula (1b)



Formula (1c)

6. Los compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones entre la 1 y la 5, donde R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno.

7. El compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones entre la 1 y la 6, donde el compuesto se selecciona a partir del grupo de compuestos que comprende:

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1,5-dimetilo-pirazol-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-2-[4-(trifluorometilo)fenil]tiazole-4-carboxamida

4-bromo-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida

1-tert-butilo-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]tiazole-2-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-2-metilo-tiazole-4-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-indazole-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-5-metilo-isoxazole-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-imidazole-2-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-metilo-imidazole-4-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-propil-pirazol-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-[3-(1-piperidil)propil]pirazol-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)pirazol-3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida

4-((ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-

carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-

3-carboxamida

N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-(2-dimetiloaminoetoxi)-1-4-fluorofenil)pirazol-3-

carboxamida

- N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 1-((2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida  
 5 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida  
 4-((ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida  
 10 4-((ciclopropilmetoxi)-N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-metilo-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-(ciclopropilmetoxi)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 15 N-[3-cloro-4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolina-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(2-(dimetiloamino)etilo)-1-(4-fluorofenil)-1Hpirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-3-fluoro-fenil]-1-[2-(2-dimetiloaminoetilo)-4-fluoro-fenil]-4-etoxipirazol-3-  
 carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida  
 20 4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-metilo-pirazol-3-carboxamida  
 1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-pirazol-3-Carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1,5-dimetilo-pirazol-3-carboxamida  
 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-  
 25 carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxipirazol-3-carboxamida  
 4-((ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-  
 carboxamida  
 30 1-((2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-  
 carboxamida  
 4-((2-dimetiloaminoetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-  
 carboxamida  
 1-((2-bromo-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-  
 35 carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-  
 carboxamida  
 4-benziloxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-nitro-pirazol-3-carboxamida  
 40 4-amino-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-morfolinopropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-  
 carboxamida  
 N-[4-[[7-(3-aminopropoxi)-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-5-etoxi-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-carboxamida  
 45 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-  
 fenil)pirazol-3-carboxamida  
 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-  
 carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-  
 50 carboxamida  
 1-((2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-  
 quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-carboxamida  
 4-((ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-  
 fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 55 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxi-pirazol-3-  
 carboxamida  
 5-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-[3-(4-metilopiperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-2-(4-fluorofenil)oxazole-4-  
 carboxamida  
 4-((ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-  
 60 carboxamida sal de ácido trifluoroacético  
 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxipirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-isopropoxipirazol-3-  
 carboxamida  
 65 1-((2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-il)propoxi]-4-quinolil]oxi]fenil]pirazol-3-  
 carboxamida

- 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-(2-metoxietoxi)pirazol-3-carboxamida
- 5 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[[1-metilopirrolidin-3-il]metoxi]pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(3-piperazin-1-ilpropoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-metoxi-pirazol-3-carboxamida
- 10 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 4-((ciclopropilmetoxi)-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 4-bromo-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida
- 15 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluorofenil)-4-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-3-carboxamida  
 1-tert-butil-N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-4-nitro-1-[3-(1-piperidil)propil]pirazol-3-carboxamida  
 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-5-metilo-2-fenil-oxazole-4-carboxamida
- 20 N-[3-fluoro-4-[[6-metoxi-7-(4-piperidilmetoxi)-4-quinolil]oxi]fenil]-2-fenil-tiazole-4-carboxamida  
 4-etoxi-N-[4-[[7-[(1-etilo-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]-3-fluoro-fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 4-etoxi-N-[3-fluoro-4-[[7-[(1-isobutil-4-piperidil)metoxi]-6-metoxi-4-quinolil]oxi]fenil]-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida
- 25 N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida  
 N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilo-fenil)pirazol-3-carboxamida  
 1-((2-cloro-4-fluoro-fenil)-N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-etoxi-pirazol-3-carboxamida  
 N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinolil)oxi]-2-piridil]-4-(2-dimetiloaminoetilo)-1-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida tert-butil 4-(((4-((6-(4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil))-1H-pirazol-3-carboxamido)piridin-3-il)oxi)-6-metoxiquinolín-7-il)oxi)metilo]piperidine-1-carboxilato
- 30 N-(5-((6,7-dimetoxiquinol in-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1 H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1 H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-metoxi-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(5-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- 35 1-((2-(benziloxi)-4-fluorofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-2-metilofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1 H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1 H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(5-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1 H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(5-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida
- 40 1-((4-aminofenil)-N-(5-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1 H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolín-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-(2-metoxifenil)tiazole-2-carboxamida  
 N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolín-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-feniltiazole-2-carboxamida  
 4-bromo-N-(5-((6-metoxi-7-(piperidin-4-ilmetoxi)quinolín-4-il)oxi)piridin-2-il)tiazole-2-carboxamida
- 45 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-2-metoxifenil)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-metilofenil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(5-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-etoxi-1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 N-(4-((6,7-dimetoxiquinolína-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-etoxi-1'-metilo-1'H-[1,3'-bipirazol]-3-carboxamida.
- 50 **8.** Un compuesto preparado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones entre la 1 y la 7 para su uso como agente activo farmacéutico.
- 9.** El compuesto de la reivindicación 8 como inhibidor eficaz de RTKs de la familia TAM.
- 55 **10.** El compuesto de la reivindicación 8 como agentes activos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos asociados con, en combinación con y/o provocados por una hiperfunción de RTKs de la familia TAM.
- 11.** El compuesto de la reivindicación 9 para el tratamiento y/la prevención de trastornos inducidos por receptores tirosina de Axl.
- 60 **12.** El compuesto de la reivindicación 11, donde los trastornos inducidos por receptores de Axl de tirosina quinasa se seleccionan a partir del grupo que comprende los trastornos hiperproliferativos.
- 13.** El compuesto de la reivindicación 12, donde los trastornos inducidos por receptores de Axl tirosina quinasa se seleccionan a partir del grupo que comprende cáncer y metástasis de tumores primarios.
- 65

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde los trastornos inducidos por receptores de Axl tirosina quinasa se seleccionan entre: adenocarcinoma, melanoma coroideo, leucemia acuda, neurinoma acústico, carcinoma pabellonar, carcinoma anal, astrocitoma, carcinoma de células basales, cáncer pancreático, tumor desmoide, cáncer de vejiga, carcinoma bronquial, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, cáncer de cuerpo, síndrome CUP, cáncer colorrectal, cáncer de intestino delgado, tumores del intestino delgado, cáncer ovárico, carcinoma endometrial, ependimoma, tipos de cáncer epitelial, tumores de Ewing, tumores gastrointestinales, cáncer gástrico, cáncer de vesícula biliar, carcinomas de vesícula biliar, cáncer uterino, cáncer cervical, tumores de cérvix, glioblastomas, ginecológicos, tumores de oído, nariz y garganta, neoplasias hematológicas, leucemia células pilosas, cáncer de uretra, cáncer de piel, cáncer de la piel de los testículos, tumores cerebrales, metástasis cerebrales, cáncer de testículo, tumor de hipófisis, carcinoides, sarcoma de Kaposi, cáncer de laringe, tumor de células germinales, cáncer de hueso, carcinoma colorrectal, tumores de cabeza y cuello, carcinoma de colon, craneofaringiomas, cáncer oral, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, metástasis de hígado, leucemia, tumor de párpado, cáncer de pulmón, cáncer de nódulo linfático, linfomas, cáncer de estómago, melanoma maligno, neoplasia maligna, tumores malignos del tracto gastrointestinal, carcinoma de mama, cáncer rectal, meduloblastomas, melanoma, meningiomas, enfermedad de Hodgkin, micosis fungoides, cáncer nasal, neurinoma, neuroblastoma, cáncer de riñón, carcinomas de células renales, linfomas no-Hodgkin, oligodendroglioma, carcinoma esofágico, carcinomas osteolíticos y osteoplásticos, osteosarcomas, carcinoma de ovario, carcinoma pancreático, cáncer de pene, plasmocitoma, cáncer de próstata, cáncer de faringe, carcinoma rectal, retinoblastoma, cáncer vaginal, carcinoma de tiroides, enfermedad de Schneeberger, cáncer esofágico, espinaliomas, linfoma de célula T, timoma, carcinoma tubárico, tumores de ojos, cáncer de uretra, tumores urológicos, carcinoma urotelial, cáncer de vulva, aparición de verrugas, tumores de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, tumor de Wilm, carcinoma cervical y cáncer de lengua.

15. El compuesto farmacéutico que comprende como mínimo uno de los compuestos preparados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones entre la 1 y la 7 como ingrediente activo, conjuntamente con, al menos, un portador, excipiente y/o diluyente aceptable farmacológicamente.

30

35

40

45

50

55

60

65