

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 898**

51 Int. Cl.:

C07D 239/14	(2006.01)	C07D 279/06	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01)	C07D 281/02	(2006.01)
A61K 31/505	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61K 31/535	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
A61K 31/54	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
A61K 31/55	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
C07D 239/24	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 265/08	(2006.01)		
C07D 277/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2006** **E 13150548 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2612854**

54 Título: **Derivados de aminotiazolidina y aminotetrahidrotiazepina como inhibidores de BACE 1**

30 Prioridad:

25.10.2005 JP 2005309642
20.03.2006 JP 2006076636

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.06.2015

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 5410045, JP

72 Inventor/es:

KOBAYASHI, NAOTAKE;
UEDA, KAZUO;
ITOH, NAOHIRO;
SUZUKI, SHINJI;
SAKAGUCHI, GAKU;
KATO, AKIRA;
YUKIMASA, AKIRA;
HORI, AKIHIRO;
KORIYAMA, YUJI;
HARAGUCHI, HIDEKAZU;
YASUI, KEN y
KANDA, YASUHIKO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 537 898 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aminotiazolidina y aminotetrahidrotiazepina como inhibidores de BACE 1

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene efecto reductor en la producción de la proteína β amiloide y es útil como agente para el tratamiento de una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de la proteína β amiloide.

10 Técnica anterior

En el cerebro de un paciente con Alzheimer, se observa ampliamente el péptido compuesto de aproximadamente 40 restos aminoacídicos llamado proteína β amiloide, que se acumula formando mancha insoluble (mancha senil) fuera de las células nerviosas. Es preocupante que esta mancha senil matará las células nerviosas causando enfermedad de Alzheimer. Los agentes terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer, tales como agentes de descomposición de la proteína β amiloide y la vacuna de β amiloide, están en investigación.

La secretasa es una enzima que escinde la proteína precursora β amiloide (APP) en las células y produce la proteína β amiloide. La enzima que controla la producción del extremo N terminal de la proteína β amiloide se llama BACE 1 (enzima 1 de escisión de APP en sitio beta, β -secretasa). Se cree que la inhibición de esta enzima conduce a la reducción de la producción de proteína β amiloide y que el agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer se creará por inhibición.

La documentación de patente 1 describe los compuestos que son similares a los de la presente invención, y los compuestos tienen actividad inhibidora de la enzima NO sintasa y son útiles para la demencia.

Las documentaciones de patente 2 a 4 y las documentaciones no de patente 1 y 2 describen compuestos que son similares a los de la presente invención, y son útiles como intermedios de agentes hipertensivos, analgésicos tipo morfina, o tranquilizantes, para medicina, analgesia respectivamente.

La documentación de patente 5 a 13 es conocida como inhibidor de BACE 1, sin embargo, todos los compuestos en estas documentaciones tiene estructuras diferentes de las de la presente invención.

[Documentación de patente 1] publicación de solicitud de patente internacional WO96/014842

[Documentación de patente 2] patente de Estados Unidos 3235551

[Documentación de patente 3] patente de Estados Unidos 3227713

[Documentación de patente 4] publicación de solicitud JP H09-067355

[Documentación de patente 5] publicación de solicitud de patente internacional WO01/187293

[Documentación de patente 6] publicación de solicitud de patente internacional WO04/014843

[Documentación de patente 7] publicación de solicitud JP 2004-149429

[Documentación de patente 8] publicación de solicitud de patente internacional WO02/96897

[Documentación de patente 9] publicación de solicitud de patente internacional WO04/043916

[Documentación de patente 10] publicación de solicitud de patente internacional WO2005/058311

[Documentación de patente 11] publicación de solicitud de patente internacional WO2005/097767

[Documentación de patente 12] publicación de solicitud de patente internacional WO2006/041404

[Documentación de patente 13] publicación de solicitud de patente internacional WO2006/041405

[Documentación no de patente 1] Journal of Heterocyclic Chemistry, 14, 717-723 (1977)

[Documentación no de patente 2] Journal of Organic Chemistry, 33, 8, 3126-3132 (1968)

Divulgación de la invención**50 Problemas a resolver por la invención**

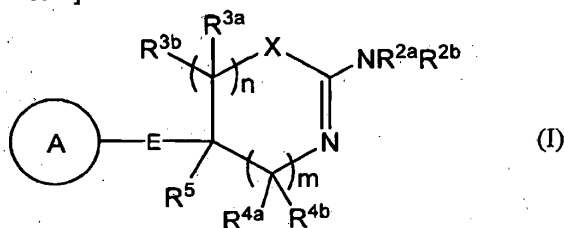
La presente invención proporciona compuestos que tienen efectos reductores en la producción de proteína β amiloide, especialmente actividad inhibidora de BACE 1, y son útiles como agente en el tratamiento de una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína β amiloide.

Medios para resolver los problemas

La presente solicitud desvela:

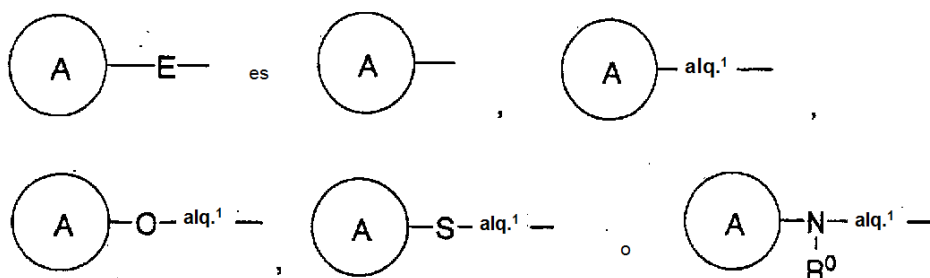
(a) una composición que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 1]



en la que el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 2]



Alq¹ es alquileo inferior o alquilenilo inferior;

R⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

X es S, O o NR¹;

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

Cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amidino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} y R^{4b} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

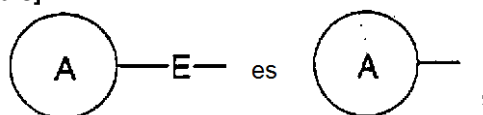
n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3;

n+m es un número entero de 1 a 3;

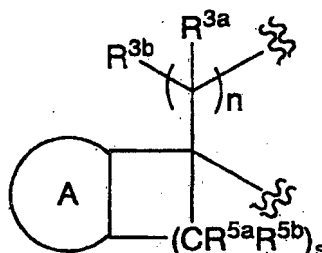
cada R^{3a}, cada R^{3b}, cada R^{4a} y cada R^{4b} puede ser diferente independientemente;

R⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, alquínilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 3]



R⁵ y el anillo A pueden tomarse juntos para formar

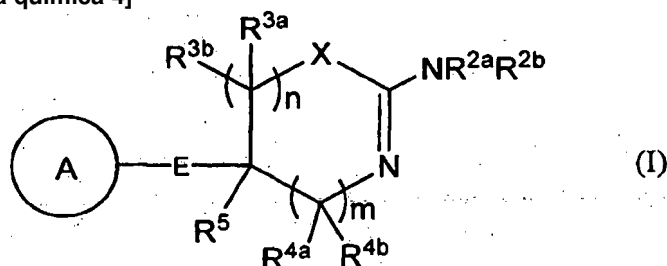


en la que cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

s es un número entero de 1 a 4;
 cada R^{5a} y cada R^{5b} puede ser diferente;
 con la condición de que se excluya el compuesto en el que $n+m$ es 2; R^5 es un átomo de hidrógeno; y
 el anillo A es fenilo no sustituido,
 su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

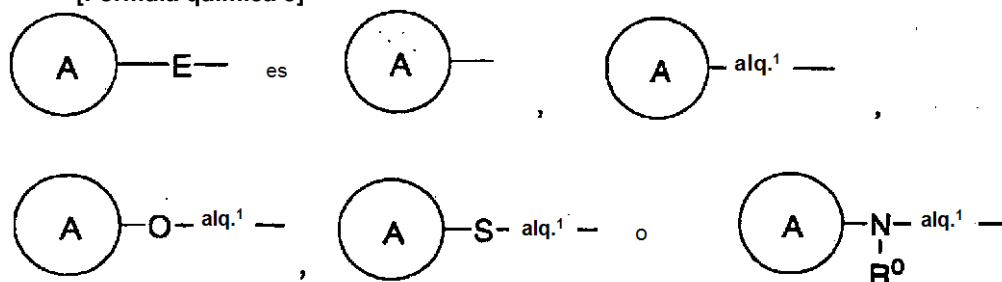
(a1) una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene un compuesto para su uso en el
 tratamiento y/o prevención de demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo
 Alzheimer), síndrome de Down, alteración de la memoria, enfermedad de priones (enfermedad de Creutzfeldt-
 Jakob), alteración cognitiva leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía
 amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, demencia con
 enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración
 corticobasal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular
 relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide, representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 4]



en la que ring A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 5]



Alq.¹ es alquileo inferior;

R^0 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

X es S, O o NR^1 ;

R^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

cada uno de R^{2a} y R^{2b} es independientemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amidino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} y R^{4b} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

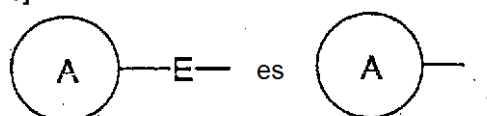
n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3;

$n+m$ es un número entero de 1 a 3;

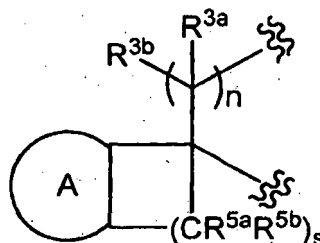
cada R^{3a} , cada R^{3b} , cada R^{4a} y cada R^{4b} puede ser diferente independientemente;

R^5 es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 6]



R^5 y el anillo A pueden tomarse juntos para formar



en la que R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;
s es un número entero de 1 a 4;

cada R^{5a} y cada R^{5b} puede ser diferente;

5 con la condición de que se excluya el compuesto en el que $n+m$ es 2; R^5 es un átomo de hidrógeno; y el anillo A es fenilo no sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

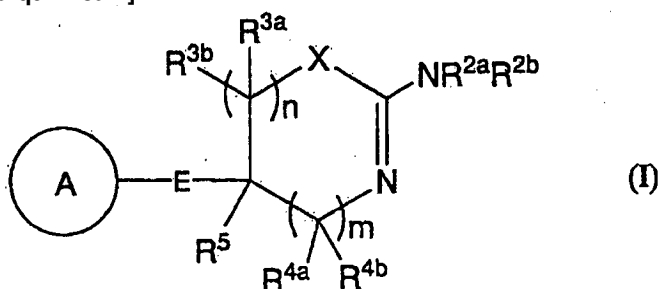
(b) una composición de acuerdo con (a), en la que X es S,

10 (c) una composición de acuerdo con (a), en la que n es 2, y m es 0,

(d) una composición de acuerdo con (a), en la que E es un enlace,

(e) un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 7]



15 en la que cada uno de los símbolos es igual al descrito en (a), con la condición de que se excluyan los compuestos como se muestran más adelante;

i) en la que $n+m$ es 2, R^5 es un átomo de hidrógeno, y el anillo A es fenilo no sustituido;

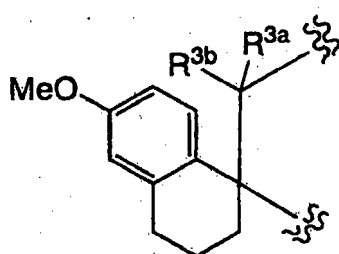
20 ii) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R^5 es metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;

iii) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R^5 es etilo, y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo;

25 iv) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, y R^5 y el anillo A es fenilo;

v) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} y R^{2b} es un átomo de hidrógeno, R^5 y el anillo A se toman juntos para formar

[Fórmula química 8]



30 en la que Me es metilo, y cada uno de los símbolos son iguales a los descritos anteriormente; y
vi) en la que $n+m$ es 2,

R^5 es un átomo de hidrógeno,

35 el anillo A es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilcarbonilamino inferior, mercapto, alquiltio inferior y carbamoilo, fenilo no sustituido, o naftilo no sustituido;

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(f) el compuesto de acuerdo con el apartado (e), en el que X es S, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

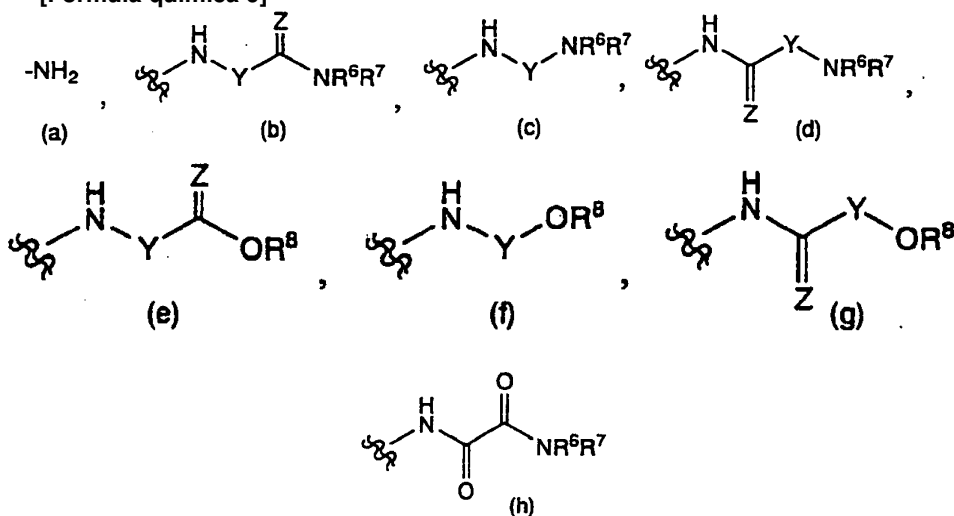
(g) el compuesto de acuerdo con el apartado (e) o (f), en el que n es 2, y m es 0, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(h) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (e) a (g), en el que R⁵ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(i) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (e) a (h), en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(j) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (e) a (h), en el que NR^{2a}R^{2b} se representa mediante la fórmula:

[Fórmula química 9]



cada uno de R⁶, R⁷ y R⁸ es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo, Y es alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilenilo inferior opcionalmente sustituido o alquinilenilo inferior opcionalmente sustituido;

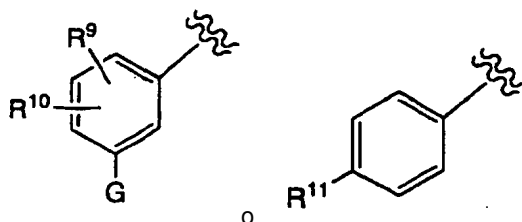
Z es O o S;

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(k) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (j), en el que el anillo A es fenilo sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo

(l) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (j), en el que el anillo A se representa mediante la fórmula:

[Fórmula química 10]



en la que R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son átomos de hidrógeno o G;

G es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcóxicarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, amino inferior opcionalmente sustituido, carbamoilo inferior opcionalmente sustituido, carbamoiloxi inferior opcionalmente sustituido, alquiltio inferior opcionalmente sustituido, ariltio inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfinilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfinilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido,

arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido;

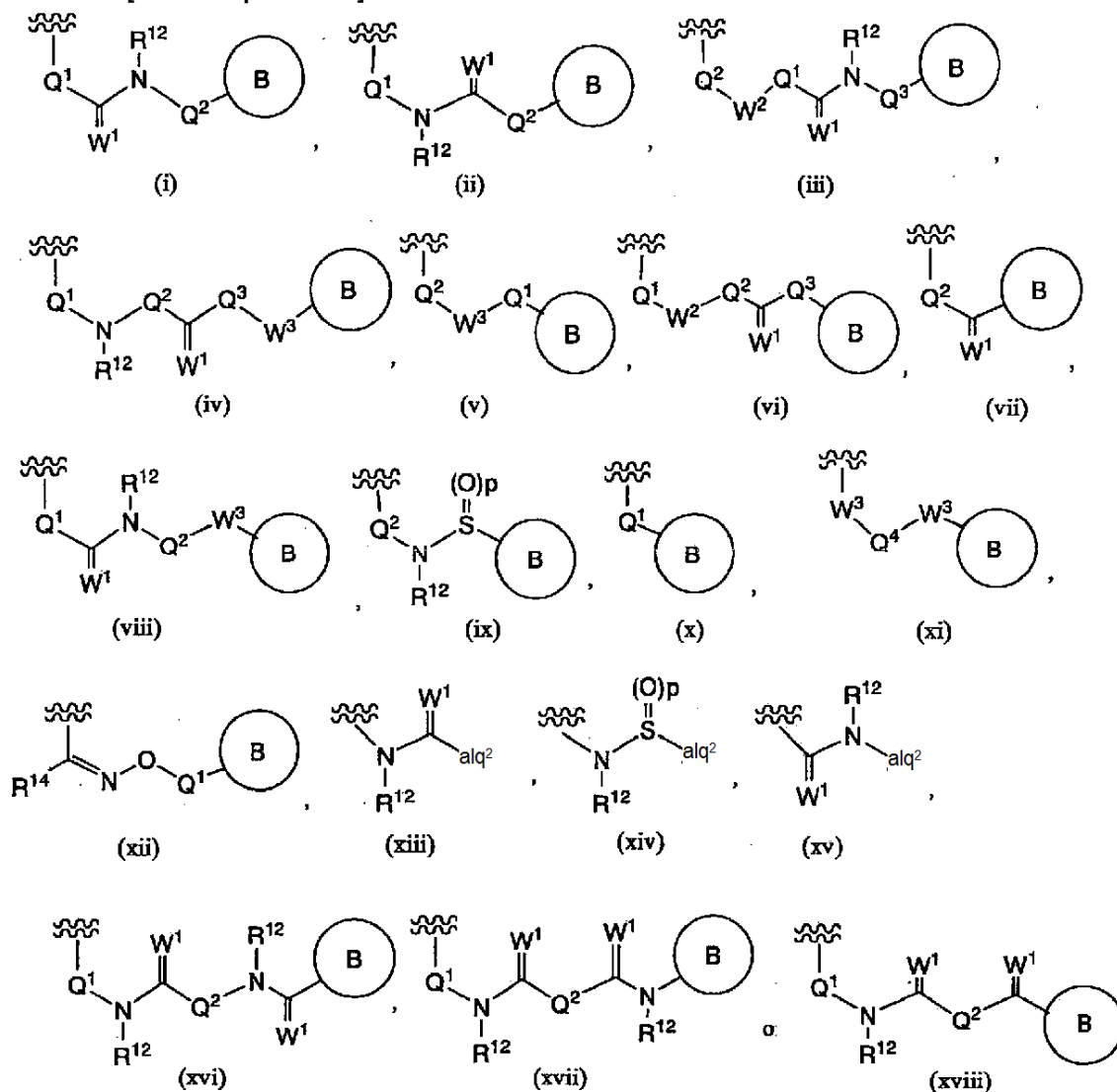
cada G puede ser diferente independientemente;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo,

5

(m) el compuesto de acuerdo con el apartado (1), en el que G se representa por la fórmula:

[Fórmula química 11]



10

alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

Q^4 es alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

cada uno de W^1 y W^2 es independientemente O o S;

W^3 es O, S o NR^{12} ;

15

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcocarbonilo inferior alquilo inferior, alquilo inferior carbocíclico o acilo;

R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Alq^2 es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

20

p es 1 o 2;

si existen varios W^1 , varios W^3 y varios R^{12} , cada uno puede ser diferente de forma independiente;

en (xii), la posición de un átomo de oxígeno puede ser *cis* o *trans* con respecto a un sustituyente R^{14} ,

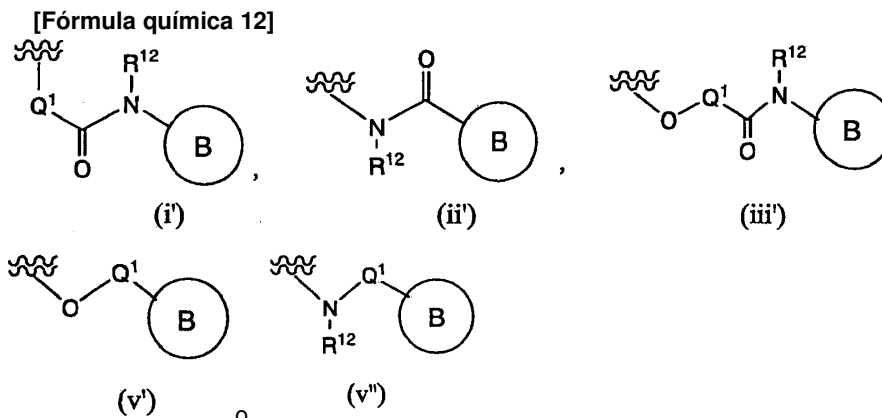
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25

(n) el compuesto de acuerdo con (m), en el que el anillo B es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi

inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(o) el compuesto de acuerdo con (m), en el que G se representa por la fórmula:



en la que cada uno de los símbolos es igual a como se ha descrito anteriormente, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(p) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (o), en el que R^5 es alquilo de C1 a C3, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(q) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (o), en el que R^5 es metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(r) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (q), en el que cada uno de R^{3a} y R^{3b} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

(s) el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (q), en el que R^{3a} y R^{3b} son ambos átomos de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(t) una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (e) a (s), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como un ingrediente activo,

(u) una composición que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (e) a (s), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

(v) una composición que contiene el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (a) a (d) o (u) como agente reductor de β amiloide,

(w) una composición de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (a) a (d), (u) o (v) como agente terapéutico para una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína β amiloide,

(x) una composición de acuerdo con uno cualquiera de los apartados (a) a (d), (u) o (v) como agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

Además, la presente solicitud desvela:

(z) uso de un compuesto como se define en uno cualquiera de la fórmula (I) en el apartado (a) anterior,

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína β amiloide,

(ab) uso de un compuesto como se define en uno cualquiera de fórmula (I) en el apartado (a) anterior,

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención proporciona compuestos como se han descrito anteriormente en los que $X = S$, n es 1 o 3 y m es 0 de fórmula I' como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas 1 a 7, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en el tratamiento de demencia de tipo de Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), síndrome de Down, deterioro de la memoria, enfermedad de prion (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), deterioro cognitivo moderado (MCI), tipo holandés de hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con enfermedad de Alzheimer y de tipo vascular, demencia con enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración Cortico-basal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide como se reivindica en las reivindicaciones adjuntas 8 a 10, respectivamente.

Efecto de la Invención

Los compuestos de la presente invención son útiles como un agente para el tratamiento de una enfermedad, tal como enfermedad de Alzheimer inducida por la producción, secreción y/o deposición de proteína β amiloide.

Mejor modo de realizar la invención

Como se usa en la presente memoria, el "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Una parte de halógeno del "halógeno alquilo inferior", el "halógeno alcoxi inferior", el "halógeno acilo", el "halógeno alquiltio inferior" y el "halógeno alcoxycarbonilo inferior" es igual.

El "alquilo inferior" incluye un alquilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 1 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 1 a 10, adicional y preferiblemente un número de carbonos de 1 a 6, y todavía más preferiblemente un número de carbonos de 1 a 3, y los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo y n-decilo.

Una parte de alquilo inferior del "alquilo inferior carbocíclico", el "alcoxi inferior", el "halógeno alquilo inferior", el "halógeno alcoxi inferior", el "halógeno alquiltio inferior", el "hidroxi alquilo inferior", el "alcoxycarbonilo inferior", el "halógeno alcoxycarbonilo inferior", el "alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior", el "alcoxycarboniloxi inferior", el "alquilamino inferior", el "alquilcarbonilamino inferior", el "alcoxycarbonilamino inferior", el "alcoxi inferior alquilo inferior", el "alquilcarbamoilo inferior", el "hidroxi alquilcarbamoilo inferior", el "amino alquilo inferior", el "hidroxi imino alquilo inferior", el "alcoxi imino inferior alquilo inferior", el "alquiltio inferior", el "alquilsulfonilo inferior", el "alquilo inferior sulfamoilo", el "alquilsulfino inferior", el "alquilsulfoniloxi inferior", el "alcoxycarbonilo inferior alquilino inferior", el "alquiltio inferior alquilo inferior", el "arilo alquilo inferior", el "arilo alquilamino inferior", el "arilo alcoxycarbonilo inferior", el "arilo alquilcarbamoilo inferior", el "grupo heterocíclico alquilamino inferior" y el "grupo heterocíclico alquilcarbamoilo inferior" es igual que la parte de "alquilo inferior" mencionada anteriormente.

El ejemplo del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" como un sustituyente del anillo A es alquilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo de sustituyentes α ", "hidroxiimino" y "alcoxiimino inferior"; El grupo definido como los apartados (i), (ii), (iv), (vi), (viii), (x) anteriores (en los que cada Q^1 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido); el grupo definido como (iii), (v), (vii), (ix) (en el que Q^2 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido); y el grupo (xii).

En otro "alquilo inferior opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo de sustituyentes α ".

El "grupo de sustituyentes α " se selecciona entre el grupo de halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, hidroxi alcoxi inferior, alcoxi inferior alcoxi inferior, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior, alquiltio inferior, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, hidroxi alquilcarbamoilo inferior, sulfamoilo, alquilsulfamoilo inferior, alquilsulfino inferior, ciano, nitro, arilo y grupo heterocíclico.

Especialmente, se prefieren como un sustituyente del "alquilo inferior opcionalmente sustituido" en Alq^2 , halógeno, hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, amino, acilamino, alquilamino inferior y/o alquiltio inferior.

El ejemplo del "alcoxi inferior opcionalmente sustituido" como un sustituyente del anillo A, es alcoxi inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo de sustituyentes α " anterior; el apartado (iii) anterior, en el que Q^1 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, Q^2 es un enlace, W^2 es O; el apartado (v) en el que Q^1 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, Q^2 es un enlace, W^3 es O; el apartado (vi) anterior, en el que Q^1 es un enlace, Q^2 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, W^2 es O; o el apartado (xi) anterior, en el que Q^4 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido, W^2 es O.

En otro caso, los sustituyentes del "alcoxi inferior opcionalmente sustituido", el "alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido", el "alcoxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido", el "alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido", el "alquilsulfino inferior opcionalmente sustituido", el "alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido" y el "alquiltio inferior opcionalmente sustituido" son uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo de sustituyentes α ".

El "alquenilo inferior" incluye un alquenilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 10, adicional y preferiblemente un número de carbonos de 2 a 6 y todavía más preferiblemente un número de carbonos de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, los ejemplos incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodenilo, tridecenilo, tetradecenilo y pentadecenilo.

El "alquinilo inferior" incluye un alquinilo lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 10, preferiblemente un número de carbonos de 2 a 8, adicional y preferiblemente un número de carbonos de 3 a 6, que tiene uno o más triples enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, los ejemplos incluyen etinilo, propenilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo. Estos pueden tener adicionalmente un doble enlace en una posición arbitraria.

Una parte de alquinilo inferior del "alcoxicarbonilo inferior alquinilo inferior" es la misma que la del "alquinilo inferior" anterior.

El ejemplo del "alquenilo inferior opcionalmente sustituido" como un sustituyente del anillo A es alquenilo inferior opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo de sustituyentes α " anterior; los apartados (i), (ii), (iv), (vi), (viii) o (x) anteriores, en los que Q^1 es alquenileno inferior opcionalmente sustituido, los apartados (iii), (v), (vii) o (ix), en los que Q^2 es alquenileno inferior opcionalmente sustituido.

En otro caso, los sustituyentes del "alquenilo inferior opcionalmente sustituido" y el "alquinilo inferior opcionalmente sustituido" son uno o más sustituyentes seleccionados entre el "grupo de sustituyentes α ".

El ejemplo del "amino inferior opcionalmente sustituido" como un sustituyente del anillo A es amino opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico; el apartado (ii), en el que Q^1 es un enlace; el apartado (iv), en el que Q^1 es un enlace; el apartado (v), en el que Q^2 es un enlace, W^3 es NR^{12} ; el apartado (ix), en el que Q^2 es un enlace; (xiii); o el apartado (xiv).

El ejemplo del "carbamoilo opcionalmente sustituido" como un sustituyente del anillo A es carbamoilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbocíclico y un grupo heterocíclico; los apartados (i), (viii), en los que cada Q^1 es un enlace; o el apartado (xv).

En otro caso, los sustituyentes del "amino opcionalmente sustituido", el "amidino opcionalmente sustituido", el "carbamoilo opcionalmente sustituido", el "carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido" y el "carbamoiloxi opcionalmente sustituido" son uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo inferior, acilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, un grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico y similares.

La parte del acilo del "halogenoacilo", el "acilamino" y el "aciloxi" y lo mismo es el "acilo" mencionado anteriormente. El sustituyente del "acilo opcionalmente sustituido" y "aciloxi opcionalmente sustituido" es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del "grupo de sustituyentes α ". La parte de anillo del "carbonilo carbocíclico" y el "carbonilo heterocíclico" está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de "alquilo inferior"; el "grupo de sustituyentes α "; y "alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyentes α ".

El "grupo carbocíclico" incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y grupo carbocíclico condensado no aromático. El "cicloalquilo" incluye un grupo carbocíclico de un número de carbonos de 3 a 10, preferiblemente, un número de carbonos de 3 a 8, adicional y preferiblemente, un número de carbonos de 4 a 8, y los ejemplos incluyen, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodécilo y similares.

El "cicloalquenilo" incluye cicloalquenilo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en un anillo del cicloalquilo mencionado anteriormente, y los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y similares.

El "arilo" incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares, y se prefiere particularmente fenilo.

El "grupo carbocíclico condensado no aromático" incluye un grupo condensado con dos o más grupos de anillo seleccionados entre el grupo del "cicloalquilo" anterior, el "cicloalquenilo" y el "arilo". Específicamente, los ejemplos incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares.

La parte carbocíclica del "carbocíclicoxi" y el "alquilo inferior carbocíclico" es la misma que la del "grupo carbocíclico" mencionado anteriormente.

La parte arilo del "arilo alquilo inferior", el "ariloxi", el "ariloxicarbonilo", el "ariloxicarboniloxi", el "arilo alcoxicarbonilo inferior", el "ariltio", el "arilamino", el "arilo alquilamino inferior", el "arilsulfonilo", el "arilsulfoniloxi", el "arilsulfenilo", el "arilsulfamoilo", el "arilcarbamoilo" y el "arilo alquilcarbamoilo inferior" es la misma que la del "arilo" mencionado anteriormente.

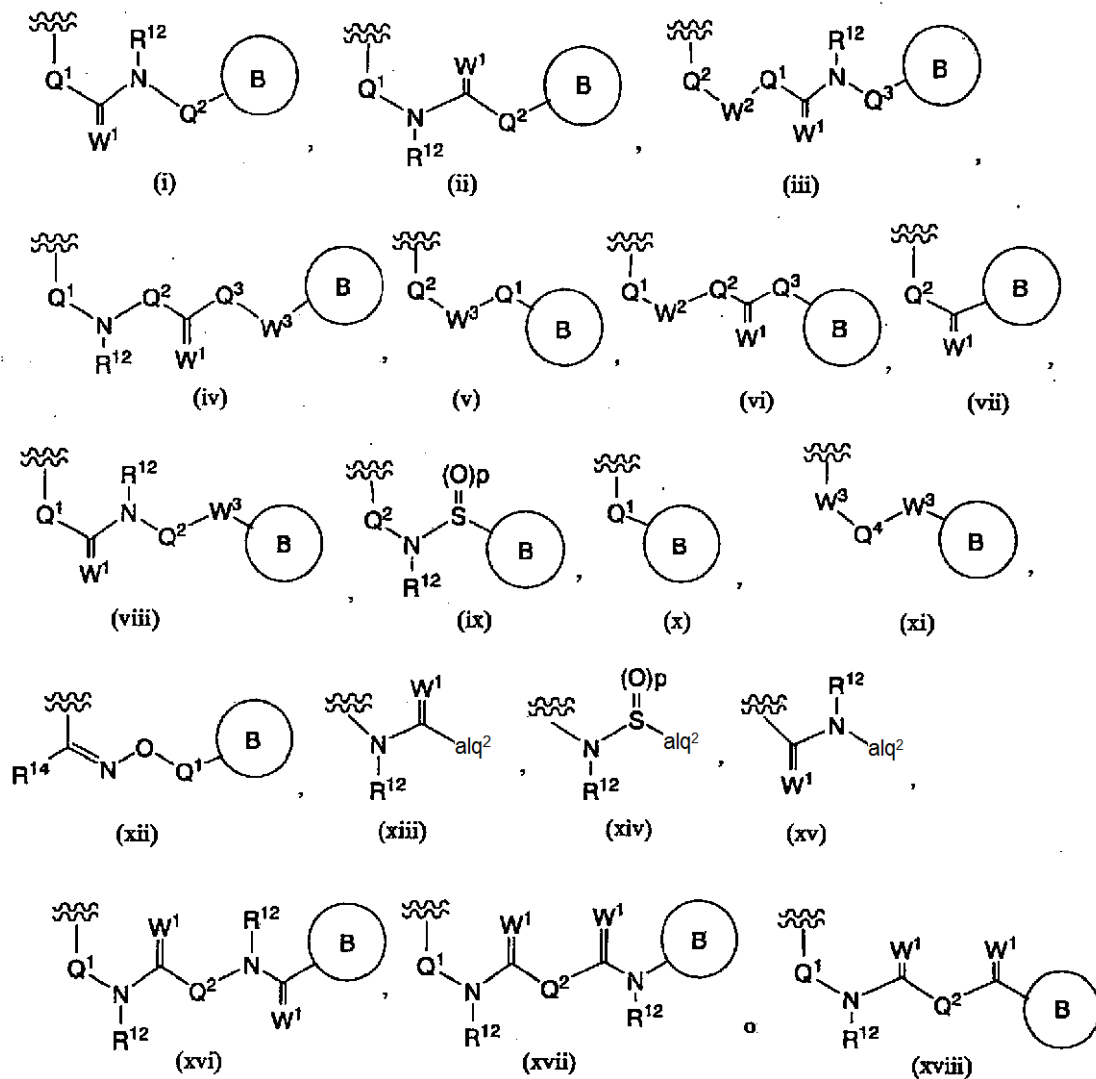
El "grupo heterocíclico" incluye un grupo heterocíclico que tiene uno o más heteroátomos seleccionados arbitrariamente entre O, S y N en un anillo, incluye específicamente un heteroarilo de 5 a 6 miembros, tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, isoxazolilo,

- oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo y tienilo; un grupo heterocíclico condensado bicíclico, tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolidinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopirano, benzoimidazolilo, benzioxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo,
- 5 benzotienilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrobenzofurilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzoxazina, tetrahidrobenzotienilo; un grupo heterocíclico tricíclico condensado, tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo e imidazoquinolilo; un grupo heterocíclico no aromático, tal como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxatioranilo, azetidino, tianilo, pirrolidinilo, pirrolinilo,
- 10 imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidroxadinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidroazepinilo. Se prefiere un heteroarilo de 5 a 6 miembros o un grupo heterocíclico no aromático.
- 15 La parte heterocíclica del "heterocíclico", el "tio heterocíclico", el "carbonilo heterocíclico", el "amino heterocíclico", el "carbonilamino heterocíclico", el "sulfamoilo heterocíclico", el "sulfonilo heterocíclico", el "carbamoilo heterocíclico", el "oxicarbonilo heterocíclico", el "alquilamino inferior heterocíclico" y el "alquilo inferior carbamoilo heterocíclico" es igual que el "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente.
- 20 El ejemplo del sustituyente del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" y el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en el anillo A es; el sustituyente α , en el que se prefiere, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, acilo, aciloxi, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, carbamoilo, amino, alquilamino inferior, alquiltio inferior; alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere halógeno, hidroxilo, alcoxilo inferior, alcoxycarbonilo inferior y similares;
- 25 amino alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere acilo, alquilo inferior y/o alcoxilo inferior, y similares; hidroxiimino alquilo inferior; alcoxiiimino inferior alquilo inferior; alquenilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere alcoxycarbonilo inferior, halógeno y/o halógeno alcoxycarbonilo inferior, y similares;
- 30 alquinilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere, por ejemplo, alcoxycarbonilo inferior, alcoxilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere, por ejemplo, alquilo inferior carbamoilo y/o hidroxilo alquilo inferior carbamoilo, alquiltio inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , alquilamino inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , alquilsulfonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , aril alcoxycarbonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, alquilsulfonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , sulfamoilo, arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, grupo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
- 40 ariloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, ariltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, heteroariltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, arilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, amino heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
- 50 aril alquilamino inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, alquilamino inferior heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, alquilo inferior sulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , aril sulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, sulfamoilo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
- 55 arilsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, sulfonilo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
- 60 aril carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, heterocíclico carbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior, aril alquilcarbamoilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
- 65 alquilcarbamoilo heterocíclico inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de

sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
 ariloxycarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido, y
 alquilo inferior, heterocíclicocarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de
 sustituyentes α , azido, y alquilo inferior,
 alquilendioxi inferior opcionalmente sustituido con halógeno; oxo; azido;

5

[Fórmula química 13]



en la que cada uno de Q^1 , Q^2 y Q^3 con independientemente un enlace, alquileo inferior opcionalmente sustituido o
 alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

10

Q^4 es alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

cada W^1 y W^2 es independientemente O o S;

W^3 es O, S o NR^{12} ;

15

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonilo
 inferior alquilo inferior, grupo carbocíclico alquilo inferior o acilo;

R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

$Alq.^2$ es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

20

y el anillo A está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre estos grupos.

Si hay múltiples W^1 , múltiples W^3 , y múltiples R^{12} , cada uno puede ser independientemente diferente.

Además, un átomo de oxígeno en (xii) puede estar en posición cis o trans con respecto al sustituyente R^{14} .

25

El sustituyente del "fenilo sustituido" es, del mismo modo, fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados
 preferentemente entre el grupo de sustituyentes α o (i) a (xv).

El sustituyente del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido" o el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en el anillo B está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo de, por ejemplo;

el sustituyente α , en el que se prefiere halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior, acilo, amino, alquilamino inferior, acilamino, carbamoilo, alquilcarbamoilo inferior, ciano y nitro, y similares;

alquilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo del sustituyente α , en el que se prefiere halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior, y similares;

amino alquilo inferior, hidroxiimino alquilo inferior, o alcoxiimino inferior alquilo inferior, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ; alquenilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ;

alquinilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ;

alcoxi inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere halógeno, hidroxilo, y similares;

alquiltio inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere halógeno;

alquilamino inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere amino;

alquilsulfonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ;

aril alcocarbonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α y alquilo inferior;

acilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , en el que se prefiere halógeno;

alquilsulfonilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ; sulfamoilo;

alquilo inferior sulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α ; cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; grupo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior, en el que se prefiere halógeno, alquilo inferior, y similares;

ariloxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; heterocíclicoxi sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; ariltio sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior, en el que se prefiere halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, acilo, y similares;

tio heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; arilamino sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior, en el que se prefiere halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, acilo;

amino heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

aril alquilamino inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior, en el que se prefiere halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, acilo;

alquilamino heterocíclico inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

arilsulfamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α azido y alquilo inferior; sulfamoilo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

arilsulfonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; sulfonilo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

arilcarbamoilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; carbamoilo heterocíclico sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

aril alquilcarbamoilo inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

alquilcarbamoilo heterocíclico inferior sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

ariloxi carbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior; heterocíclicoxicarbonilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes α , azido y alquilo inferior;

alquilendioxo inferior opcionalmente sustituido con halógeno; oxo; o similares.

En otro caso, el sustituyente del "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido", el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido", el "carbocíclicoxi opcionalmente sustituido", el "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", el "ariloxicarboniloxi opcionalmente sustituido", el "heterocíclicoxi opcionalmente sustituido", el "arilsulfonilo opcionalmente sustituido", el "arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido", el "ariltio opcionalmente sustituido" es uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo de "alquilo inferior" y el "sustituyente α ".

"heteroarilo" incluye un grupo de anillo aromático en el "grupo heterocíclico" mencionado anteriormente.

El sustituyente del "heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido" es el mismo que el sustituyente del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" en el "anillo B" mencionado anteriormente. Se prefieren uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior y un sustituyente α .

5 El "alquileo inferior" incluye una cadena de carbono bivalente, lineal o ramificada, de un número de carbonos de 1 a 10, preferentemente un número de carbonos de 1 a 6, adicional y preferentemente un número de carbonos de 1 a 3. Específicamente, los ejemplos incluyen metileno, dimetileno, trimetileno, tetrametileno y metiltrimetileno, o similares.

10 La parte del alquileo inferior del "alquilendioxi inferior" es igual que el "alquileo" mencionado anteriormente.

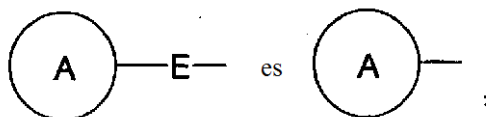
El "alquenileno" incluye una cadena de carbono bivalente, lineal o ramificada, de un número de carbonos de 2 a 10, preferentemente un número de carbonos de 2 a 6, adicional y preferentemente un número de carbonos de 2 a 4 que tiene un doble enlace en una posición arbitraria. Específicamente, los ejemplos incluyen vinileno, propenileno, butenileno, butadienileno, metilpropenileno, pentenileno y hexenileno o similares.

El "alquinileno inferior" incluye una cadena de carbono bivalente, lineal o ramificada, de un número de carbonos de 2 a 10, preferentemente un número de carbonos de 2 a 6, adicional y preferentemente un número de carbonos de 2 a 4 que tiene un triple enlace en cualquier posición arbitraria. Específicamente, los ejemplos incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno, o similares.

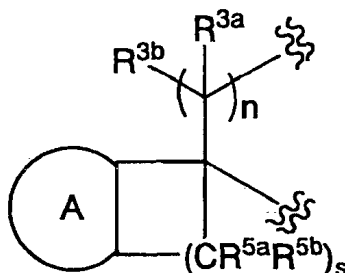
El sustituyente del "alquileo inferior opcionalmente sustituido", el "alquenileno inferior opcionalmente sustituido", el "alquinileno inferior opcionalmente sustituido" es el sustituyente α , se prefiere halógeno, hidroxilo o similares.

25 El "cada R^{3a} , cada R^{3b} , cada R^{4a} y cada R^{4b} pueden ser diferentes independientemente" significa que cuando n es 2 o 3, dos o tres R^{3a} pueden ser diferentes independientemente, y dos o tres R^{3b} pueden ser diferentes independientemente. Del mismo modo, cuando m es 2 o 3, dos o tres R^{4a} pueden ser diferentes independientemente, y dos o tres R^{4b} pueden ser diferentes independientemente.

30 [Fórmula química 14]

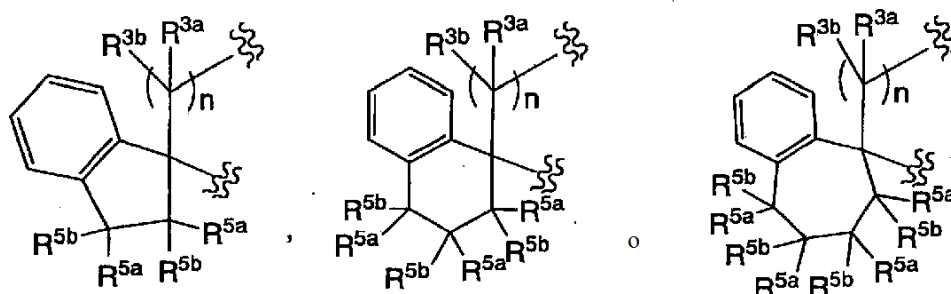


R^5 y el anillo A pueden tomarse juntos para formar



35 significa, por ejemplo, que influye las siguientes estructuras.

[Fórmula química 15]



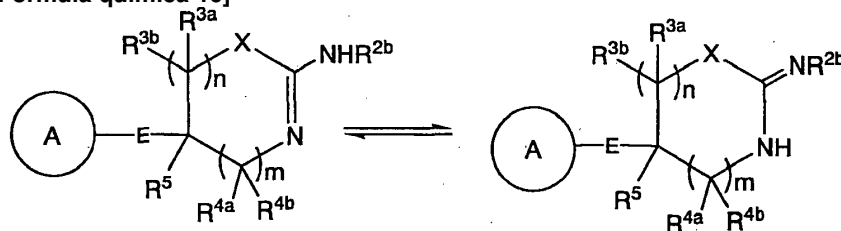
40 en las que cada uno de los símbolos es igual a como se ha descrito anteriormente; preferiblemente, R^{5a} y R^{5b} son todos átomos de hidrógeno.

En la presente descripción, "solvato" incluye, por ejemplo, un solvato con un disolvente orgánico y un hidrato, y similares. Cuando se forma un hidrato, un número arbitrario de moléculas de agua puede estar coordinado.

El compuesto (I) incluye una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen sales con metales alcalinos (litio, sodio o potasio, y similares), metales alcalinotérreos (magnesio o calcio, y similares), amonio, bases orgánicas o aminoácidos, y sales con ácidos inorgánicos (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yodhídrico, y similares), y ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, y similares). En particular, se prefiere ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido tartárico o ácido metanosulfónico. Estas sales pueden formarse por un método convencional.

Además, el compuesto (I) no se limita a un isómero específico, pero incluye todos los isómeros posibles (isómero ceto-enol, isómero imina-enamina, diastereoisómero, isómero óptico e isómero rotacional, y similares) y racematos. Por ejemplo, el compuesto (I), en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno, incluye el siguiente tautómero.

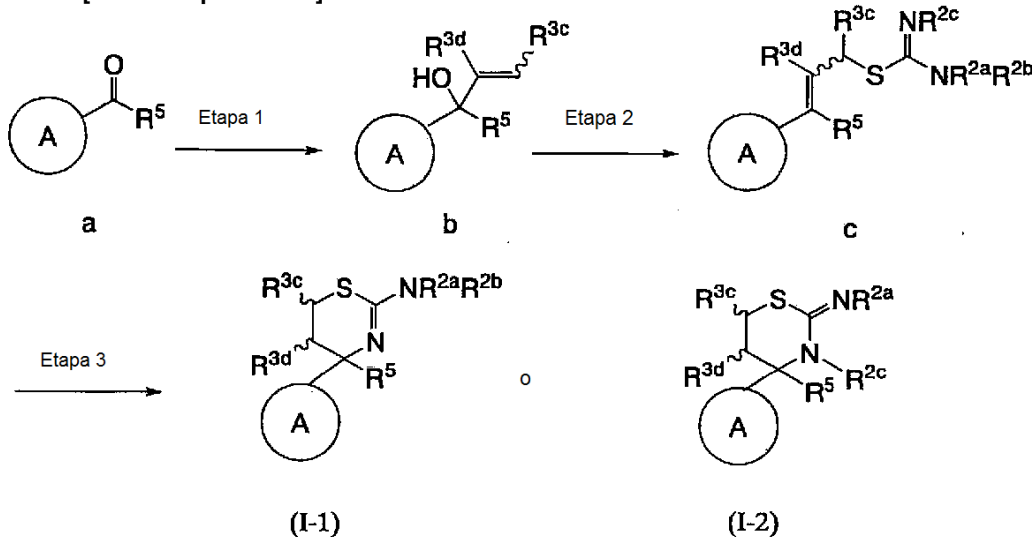
[Fórmula química 16]



El compuesto (I) en esta invención puede prepararse por los procedimientos descritos, por ejemplo, en el Documento No de Patente 1, o los siguientes procedimientos.

La síntesis del anillo amonodihidrotiazina; Método A

[Fórmula química 17]



En la fórmula, al menos R^{2b} o R^{2c} es un átomo de hidrógeno, R^{3c} o R^{3d} es cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido. Otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

A una solución del compuesto (a), que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, tales como éter, tetrahidrofurano y similares, se le añade reactivo de Grignard que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, cloruro de vinilmagnesio, bromuro de vinilmagnesio o bromuro de propenilmagnesio, y similares; de -100°C a 50°C , preferiblemente de -80°C a 0°C . La mezcla se hace reaccionar durante 0,2 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 5 horas, para obtener

el compuesto (b).

(Etapa 2)

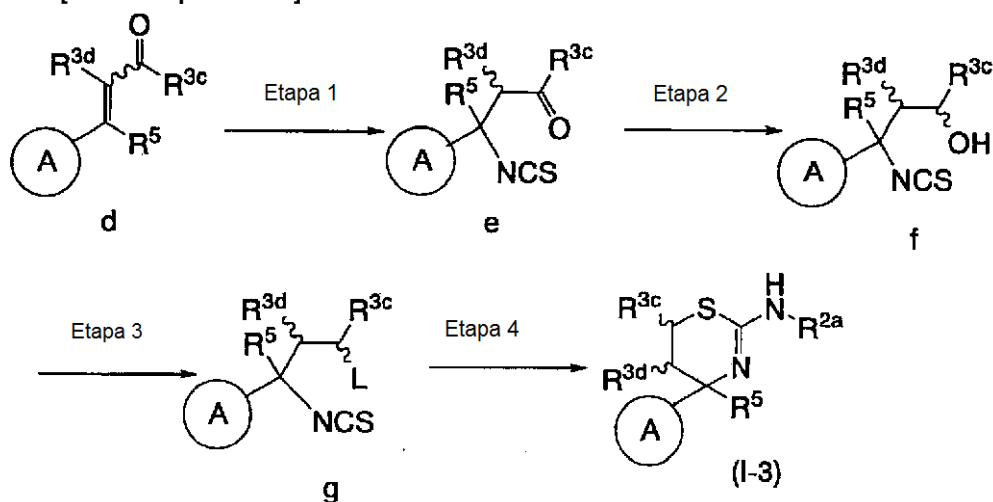
- 5 El compuesto (b) en un disolvente, tal como o en ausencia de disolvente se trata con derivados de tiourea que tiene sustituyentes correspondientes al compuesto diana, tal como tiourea, N-metiltiourea, N,N'-dimetiltiourea, y similares en presencia de un ácido o mezcla de ácidos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y similares. La mezcla se hace reaccionar de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C durante 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (c).

(Etapa 3)

El compuesto (c) en un disolvente, tal como tolueno o en ausencia de disolvente se trata con un ácido o mezcla de ácidos, tales como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares. La mezcla se hace reaccionar de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-2), en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno, el compuesto (I-1), en el que R^{2c} es un átomo de hidrógeno.

La síntesis del anillo aminodihidrotiazina; Método B

[Fórmula química 18]



En la fórmula, L es un grupo saliente, tal como halógeno o sulfoniloxi, y similares. Otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

El compuesto (d), que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, se hace reaccionar con ácido tiocianico, por ejemplo, ácido tianociánico sódico, ácido tianociánico amónico, y similares; en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano y similares; en presencia de ácido, por ejemplo, agua, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (e).

(Etapa 2)

Al compuesto (e), en un disolvente o en una mezcla de disolventes, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, agua y similares; en presencia o ausencia de un tampón como dihidrogenofosfato sódico, y similares, se le añade un agente de reducción, por ejemplo, borohidruro sódico y similares, y la mezcla se hace reaccionar de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C durante 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (f).

(Etapa 3)

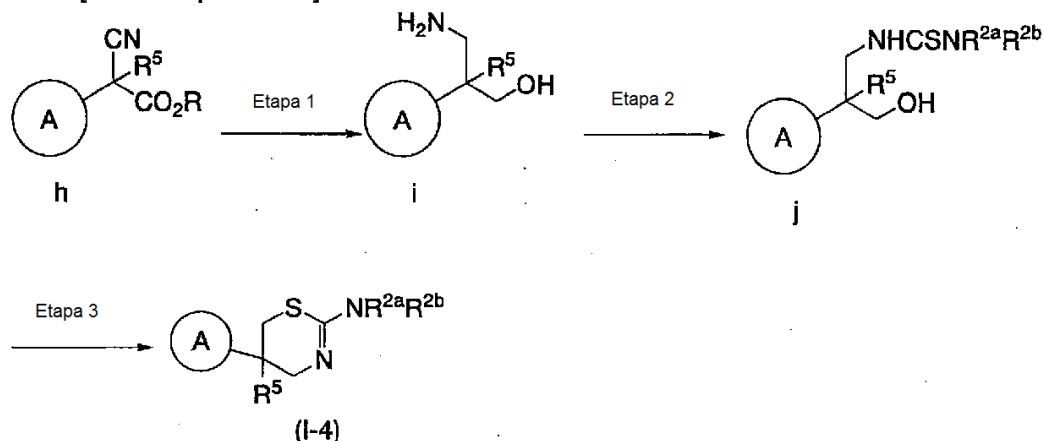
El compuesto (f), en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo, tolueno, diclorometano y similares; se hace reaccionar con un agente de halogenación, por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina, y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (g). Como alternativa, el compuesto (f), en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo, tolueno, diclorometano y similares; en una base; por ejemplo trietilamina y similares; se hace reaccionar con un agente de sulfonización, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-

toluenosulfonilo y similares; a -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (g).

(Etapa 4)

- 5 El compuesto (g) en un disolvente o mezcla de disolventes, por ejemplo metanol, etanol, agua y similares; se hace reaccionar con una amina primaria, por ejemplo, amoniaco o metilamina y similares; de -20 °C a 80 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (l-3).

- 10 La síntesis del anillo aminodihidrotiazina; Método C
[Fórmula química 19]



- 15 En la fórmula, R es un átomo de hidrógeno o grupos protectores de grupo carboxilo. Otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

- 20 El compuesto (b), que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, se hace reaccionar con un agente de reducción, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro diisobutilaluminio y similares; en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter y similares; de -80 °C a 150 °C, preferiblemente de 25 °C a 100 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (i).

- 25 (Etapa 2)

- El compuesto (i) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano y similares; en presencia o ausencia de base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico y similares; se hace reaccionar con un isocianato correspondiente, por ejemplo, 4-metoxibencilisotiocianato, t-butilisotiocianato y similares; o haluro de tiocarbamoilo correspondiente, por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C durante 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (j).

(Etapa 3)

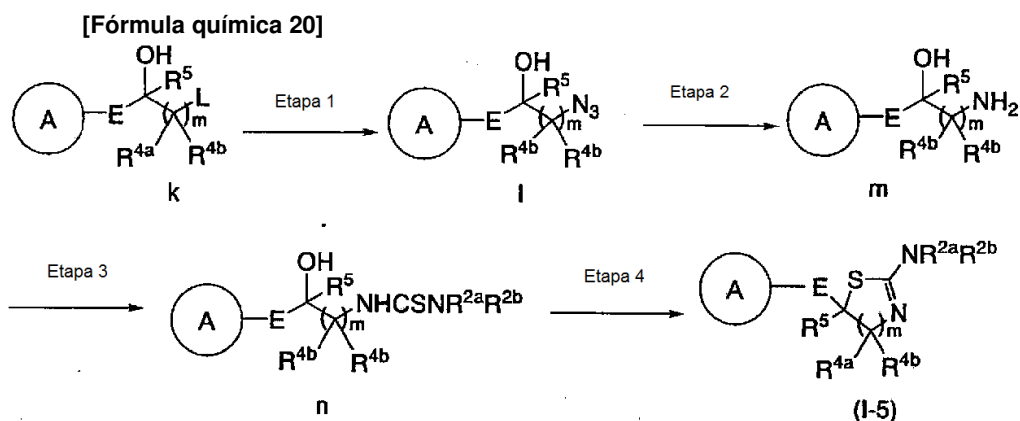
- 35 El compuesto (j) en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano y similares; se hace reaccionar con un agente de halogenación, por ejemplo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, tetrabromuro de carbonotrietilfosfina, y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, o como alternativa, el compuesto (j) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, diclorometano y similares; en presencia de una base; por ejemplo trietilamina y similares; se hace reaccionar con un agente de sulfonilación, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto sulfonilado o compuesto halogenado obtenido se hace reaccionar con una base, por ejemplo, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (l-4).

La síntesis del anillo aminodihidrotiazina; Método D

La síntesis del anillo aminotiazolina; Método A

La síntesis del anillo tetrahidrotiazepina; Método A

- 50



En la fórmula, L es un grupo saliente, tal como halógeno o sulfonilo, y similares; m es un número entero de 1 a 3; y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

El compuesto (k) que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, se hace reaccionar con un reactivo de azida, por ejemplo, azida sódica y similares; en un disolvente; por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 40 °C a 150 °C de 0,5 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (l).

(Etapa 2)

El compuesto (l) se hace reaccionar con un agente de reducción, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares; en un disolvente, por ejemplo, tetrahydrofurano, éter y similares; de -80 °C a 150 °C, preferiblemente de 25 °C a 100 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (m).

(Etapa 3)

El compuesto (m) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahydrofurano y similares; se hace reaccionar con el tiocarbamato correspondiente, por ejemplo, metiltiocarbamato, etiltiocarbamato y similares; o el haluro de tiocarbamato correspondiente, por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamato, cloruro de N,N-diethyltiocarbamato y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (n).

(Etapa 4)

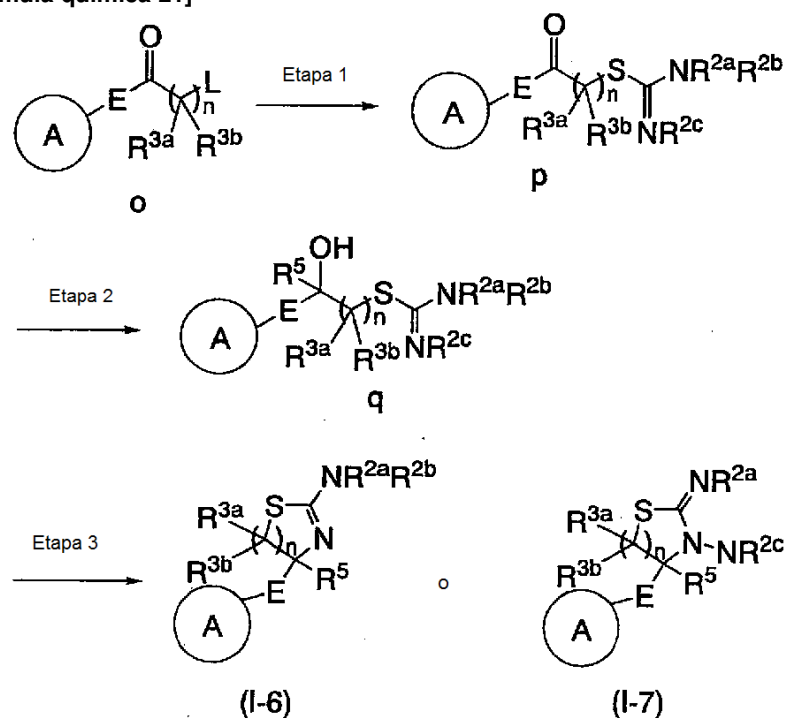
El compuesto (n) en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano y similares; se hace reaccionar con un agente de halogenación; por ejemplo cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, tetrabromuro de carbonotriphenilfosfina y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, o como alternativa, el compuesto (n) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, diclorometano y similares; en presencia de base, por ejemplo, diisopropilamina, trietilamina y similares; se hace reaccionar con un agente de sulfonilación, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto sulfonilado o compuesto halogenado obtenido se hace reaccionar con una base, por ejemplo, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-5).

La síntesis del anillo aminodihidrotiazina; Método E

La síntesis del anillo aminotiazolina; Método B

La síntesis del anillo tetrahidrotiazepina; Método B

[Fórmula química 21]



En la fórmula, al menos uno de R^{2b} y R^{2c} es un átomo de hidrógeno, n es un número entero de 1 a 3, y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

El compuesto (o), que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, se hace reaccionar con tiourea sustituida, por ejemplo, tiourea, N-metiltiourea, N,N'-dimetiltiourea, N,N'-dimetiltiourea y similares; en un disolvente, por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, tolueno y similares; de -20 °C a 200 °C, preferiblemente de 0 °C a 150 °C de 0,5 a 200 horas, preferiblemente de 1 a 120 horas, para obtener el compuesto (p).

(Etapa 2)

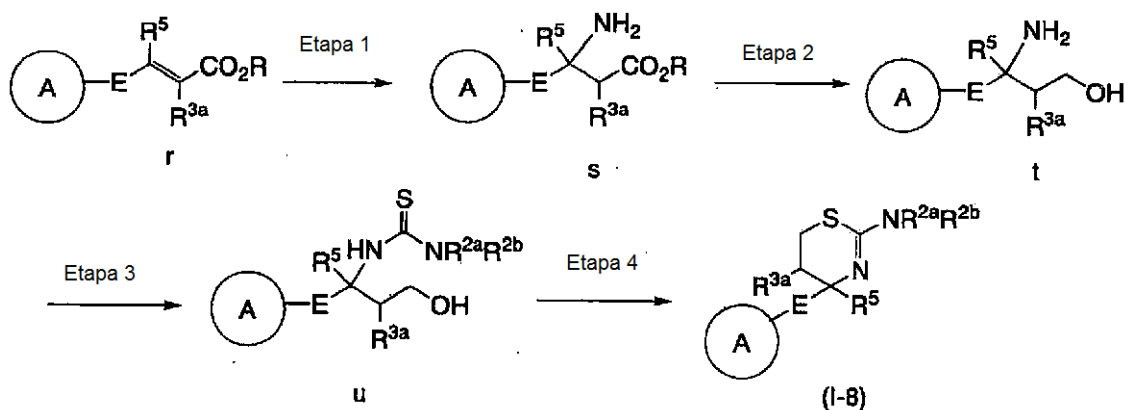
Al compuesto (p) en un disolvente o en una mezcla de disolventes, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano y similares, se le añade el reactivo de Grignard que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, cloruro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio o bromuro de bencilmagnesio y similares, de -100 °C a 50 °C, preferiblemente de -80 °C a 30 °C, y la mezcla se hace reaccionar de 0,2 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 5 horas, para obtener el compuesto (q).

(Etapa 3)

Al compuesto (q), en presencia o ausencia de disolvente, por ejemplo, tolueno y similares, se le añade un ácido o una mezcla de ácidos, tales como ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares, y la mezcla se hace reaccionar de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C de 0,5 a 200 horas, preferiblemente de 1 a 150 horas, para obtener el compuesto (I-6) (en el que R^{2c} es H), o el compuesto (I-7) (en el que R^{2b} es H).

La síntesis del anillo aminodihidrotiazina; Método F

[Fórmula química 22]



5 En la fórmula, cada uno de los símbolos es igual a como se ha descrito anteriormente.

(Etapa 1)

10 El compuesto (r), que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, se hace reaccionar con cloruro de amonio en un disolvente, por ejemplo, ácido acético y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 10 °C a 100 °C de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (s).

(Etapa 2)

15 El compuesto (s) se hace reaccionar con un agente de reducción, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares, en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter y similares; de -80 °C a 150 °C, preferiblemente de 0 °C a 100 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, para obtener el compuesto (t).

20 (Etapa 3)

25 El compuesto (t) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano y similares, en presencia o ausencia de base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico y similares, se hace reaccionar con el isotiocianato correspondiente, por ejemplo, 4-metoxibencilisotiocianato, t-butilisotiocianato y similares; o el haluro de carbamoilo correspondiente, por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (u).

(Etapa 4)

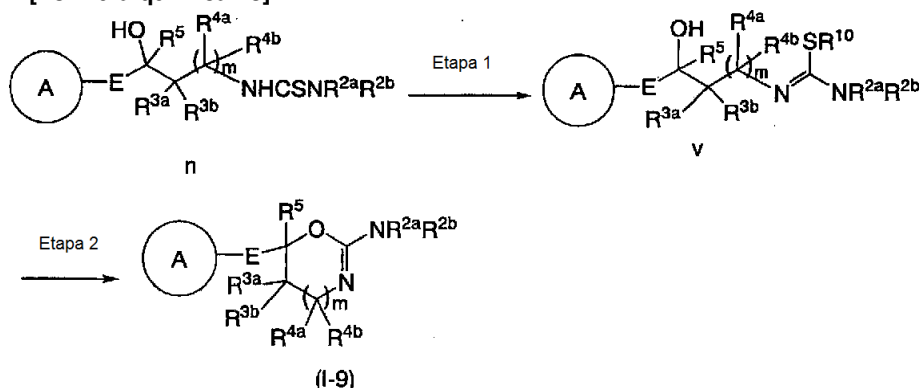
30 El compuesto (u) en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo, tolueno, diclorometano y similares, se hace reaccionar con un agente de halogenación, por ejemplo, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, tetrabromuro de carbonotrifenílfosfina, y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas, o como alternativa, el compuesto (u) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, diclorometano y similares; en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina y similares, se hace reaccionar con un agente de sulfonylación, por ejemplo, cloruro de metanosulfonylo, cloruro de p-toluenosulfonylo y similares; de -80 °C a 50 °C, preferiblemente de -20 °C a 20 °C de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 0,5 a 12 horas. El compuesto sulfonylado o compuesto halogenado obtenido se hace reaccionar con una base, por ejemplo, diisopropilamina, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidruro sódico, hidróxido sódico y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (l-8).

La síntesis del anillo aminodihidroxazina; Método A

La síntesis del anillo aminotetrahidroxazepina; Método A

45

[Fórmula química 23]



En la fórmula, cada uno de los símbolos es igual a como se ha descrito anteriormente.

(Etapas 1)

El compuesto (n), que se obtiene mediante la Etapa 3, (el compuesto (m) para dar el compuesto (n)) de "La síntesis del anillo aminodihidrotiazina; Método D", en un disolvente, por ejemplo, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofuran y similares; en presencia o ausencia de base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico y similares, se hace reaccionar con un agente de alquilación, por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de bencilo y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 40 °C a 150 °C de 0,1 a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (v).

(Etapla 2)

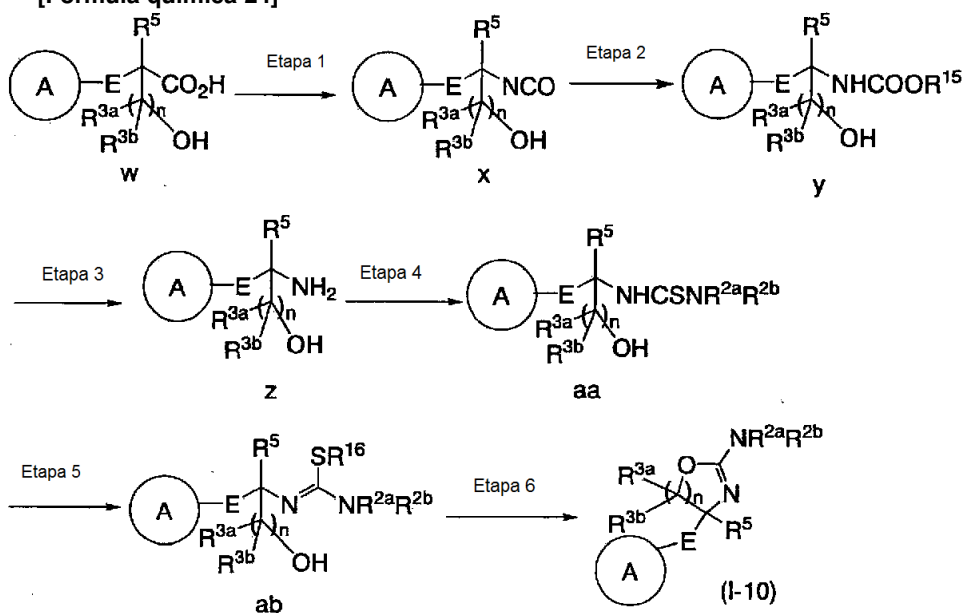
El compuesto (v) en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares; en presencia o ausencia de base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico y similares, se hace reaccionar con un óxido metálico, por ejemplo, óxido de plata, óxido de mercurio, dióxido de manganeso y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 10 °C a 150 °C de 1 a 120 horas, preferiblemente de 0,5 a 100 horas, para obtener el compuesto (I-9).

La síntesis del anillo aminodihidroxazina: Método B

La síntesis del anillo aminoxazolina

La síntesis del anillo aminotetrahidroxazepina; Método B

[Fórmula química 24]



En la fórmula, R¹⁶ es alquilo inferior opcionalmente sustituido, por ejemplo, t-butilo, bencilo, y similares; R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior; n es un número entero de 1 a 3, y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

- 5 El compuesto (w) que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido en un disolvente, por ejemplo, tolueno, t-butilalcohol, tetrahidrofurano y similares, en presencia de base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina y similares, se hace reaccionar con un reactivo de azida, por ejemplo, difenilfosforilazida y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 40 °C a 150 °C durante de 1 a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (x).

10 (Etapa 2)

- 15 El compuesto (x) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, se hace reaccionar un alcohol, por ejemplo, t-butilalcohol, 3,4-dimetoxibencilalcohol, 4-metoxibencilalcohol y similares, de 0 °C a 300 °C, preferiblemente de 50 °C a 200 °C de 1 a 800 horas, preferiblemente de 5 a 500 horas, para obtener el compuesto (y).

(Etapa 3)

- 20 El compuesto (y) en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo, agua, tolueno, diclorometano, metanol, 1,4-dioxano, ácido acético, acetato de etilo y similares, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido trifluoroacético y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 25 °C a 150 °C de 0,1 a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (z).

(Etapa 4)

- 25 El compuesto (z) en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano y similares; en presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina y similares, se hace reaccionar el isotiocianato correspondiente o el haluro de tiocarbamoilo correspondiente para dar el compuesto diana, por ejemplo, cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo, cloruro de N,N-dietiltiocarbamoilo y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (aa).

(Etapa 5)

- 35 El compuesto (aa) en un disolvente, por ejemplo, metanol, etanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, en presencia o ausencia de base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico y similares, se hace reaccionar con un agente de alquilación, por ejemplo, yoduro de metilo, sulfato de dimetilo, bromuro de bencilo y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 40 °C a 150 °C de 1 a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas, para obtener el compuesto (ab).

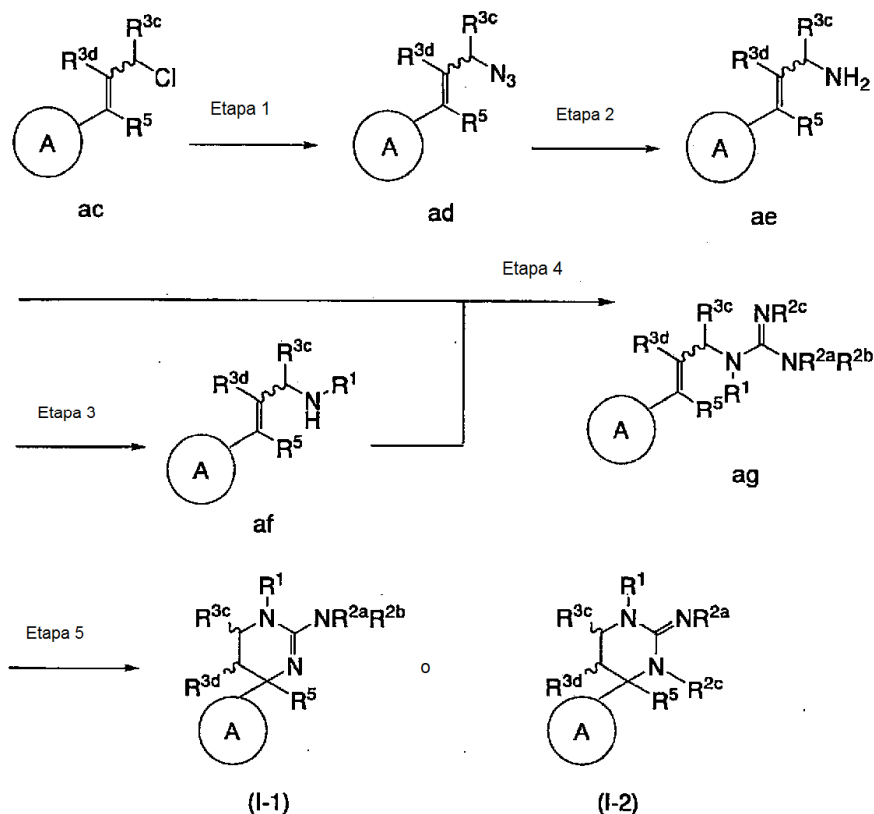
40 (Etapa 6)

- 45 El compuesto (ab) en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, hidróxido sódico y similares, se hace reaccionar con un ácido metálico, por ejemplo, óxido de plata, óxido de mercurio, dióxido de manganeso y similares; de 0 °C a 200 °C, preferiblemente de 10 °C a 150 °C de 1 a 120 horas, preferiblemente de 0,5 a 100 horas, para obtener el compuesto (I-10).

La síntesis del anillo aminotetrahidropirimidina

50

[Fórmula química 25]



En la fórmula, cada uno de los símbolos es como se ha descrito anteriormente.

5

(Etapa 1)

El compuesto (ac) preparado por un método conocido, en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, metanol y similares, se hace reaccionar con un reactivo de azida, por ejemplo, azida sódica, azida de litio y similares; de 20 °C a 150 °C, preferiblemente de 50 °C a 100 °C de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (ad).

10

(Etapa 2)

A la suspensión de hidruro de litio y aluminio en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, y similares, se le añade el compuesto (ad) disuelto en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico, y similares, en una atmósfera de nitrógeno, de -80 °C a 20 °C, preferiblemente de -30 °C a 0 °C, y la mezcla se hace reaccionar de 1 minuto a 10 horas, preferiblemente de 10 minutos a 1 hora, o como alternativa, al compuesto (ad) en un disolvente, por ejemplo, etanol, isopropanol o n-butanol, y similares; se le añade Níquel Raney de 10 °C a 110 °C, preferiblemente de 50 °C a 80 °C, y se hace reaccionar de 1 minuto a 10 horas, preferiblemente de 10 minutos a 1 hora, para obtener el compuesto (ae).

15

20

(Etapa 3)

El compuesto (ae) en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético o ácido propiónico, y similares, se hace reaccionar con un agente de reducción, por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares; de -50 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, de 0,1 a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 24 horas, o el compuesto (ae) en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y similares, en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida-N-hidroxibenzotriazol, carbonildiimidazol y similares; o en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, carbonato potásico y similares, se hace reaccionar con un ácido carboxílico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético y similares, de -50 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C de 0,1 a 48 horas, preferiblemente de 0,5 a 16 horas, para obtener el compuesto (af). Y después, a la suspensión de hidruro de litio y aluminio en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico, y similares, se le añade el compuesto de amida mencionado anteriormente, disuelto en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter, y similares, de -50 °C a 60 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, y la mezcla se hace reaccionar durante 1 minuto a 48 horas, preferiblemente de 10 minutos a 10 horas, para obtener el compuesto (af).

25

30

35

(Etapa 4)

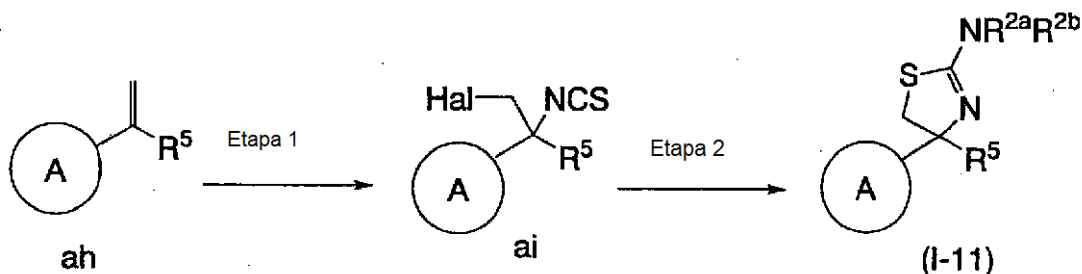
El compuesto (ae) o el compuesto (af), en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y similares, se hace reaccionar con 3,6-dimetilpirazol-1-carboxiamidina o S-metiltiourea de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C, y la mezcla se hace reaccionar de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (ag).

(Etapa 5)

Al compuesto (ag) (en el que al menos R^{2b} o R^{2c} es un átomo de hidrógeno) en ausencia o presencia de un disolvente, por ejemplo, tolueno y similares, se le añade un ácido, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y similares, o la mezcla de los mismos, la mezcla se hace reaccionar de -20 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 50 °C, y la mezcla se hace reaccionar de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-2) (en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno) o el compuesto (I-1) (en el que R^{2c} es un átomo de hidrógeno), respectivamente. Con la condición de que, si R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} tienen una estructura frágil en condiciones ácidas, por ejemplo, t-butiloxycarbonilo y similares, R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} en el compuesto (I-1) o el compuesto (I-2) puedan transformarse en un átomo de hidrógeno.

La síntesis del anillo aminotiazolina; Método C

[Fórmula química 26]



En la fórmula, Hal es halógeno y los otros símbolos son como se han descrito anteriormente.

(Etapa 1)

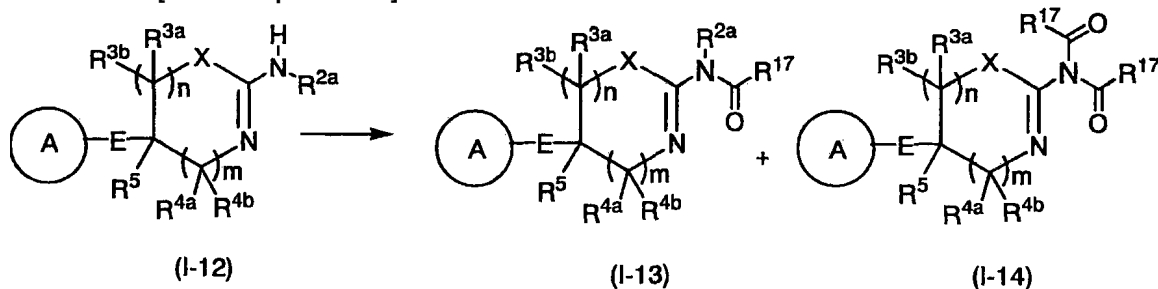
El compuesto (ah), que está disponible en el mercado o se prepara por un método conocido, en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano y similares; o en un disolvente mixto, por ejemplo, cloroformo-agua y similares, se hace reaccionar con un halógeno, incluyendo, por ejemplo, yodo, bromo, cloro, un catalizador de transferencia de fase, por ejemplo, ácido tiocianico sódico, ácido tiocinámico amónico y similares; de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C, de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (ai).

(Etapa 2)

El compuesto (ai), en un disolvente, por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano y similares, se hace reaccionar con un disolvente de amina que tiene el sustituyente correspondiente para el compuesto diana, por ejemplo, amoniaco, metilamina, dietilamina y similares, de 0 °C a 150 °C, preferiblemente de 20 °C a 100 °C, de 0,5 a 48 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-11).

El derivado 1 de aminoacilo

[Fórmula química 27]

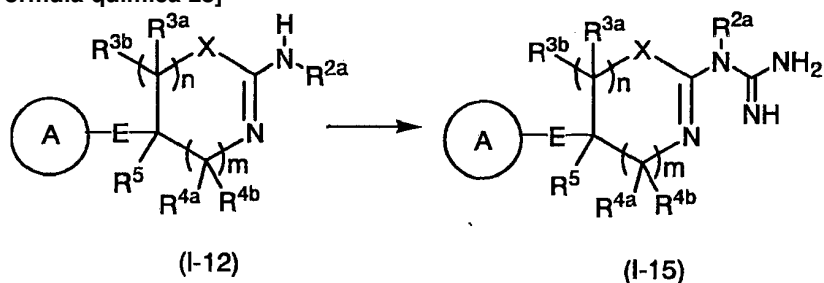


En la fórmula, R^{17} es alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-12), en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno, en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia de una base, por ejemplo, piridina, trietilamina y similares, se hace reaccionar con un agente de acilación que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, cloruro de benzoilo, cloruro de 2-furoilo, anhídrido acético y similares, de -80°C a 100°C , preferiblemente de -20°C a 40°C , de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, o como alternativa, el compuesto (I-12), en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol y similares, se hace reaccionar con un ácido carboxílico que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, aminoácido, ácido glicólico y similares, de -80°C a 100°C , preferiblemente de -20°C a 40°C , de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (I-13) y/o el compuesto (I-14) (en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno).

Los derivados de guanidino

[Fórmula química 28]

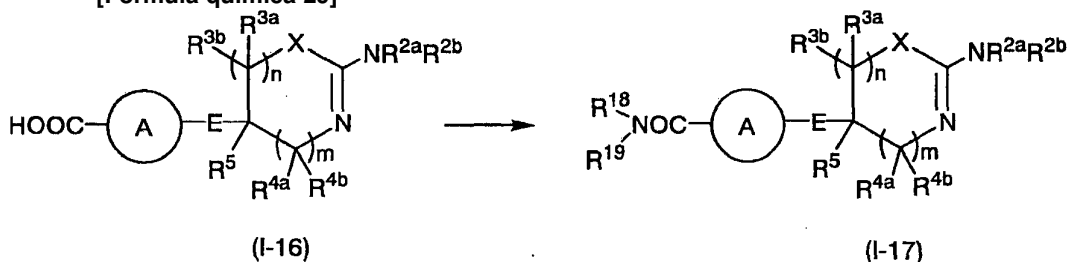


En la fórmula, cada uno de los símbolos es como se ha descrito anteriormente.

El compuesto (I-12), en el que R^{2b} es un átomo de hidrógeno en un disolvente, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y similares, en presencia o ausencia de base, por ejemplo, trietilamina, hidrogenocarbonato sódico y similares, se hace reaccionar con 3,5-dimetilpirazol-1-carboxiamidina o S-metilisotiurea, etc., de 0°C a 150°C , preferiblemente de 20°C a 100°C , de 0,5 a 120 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-15).

Los derivados de carbamoilo

[Fórmula química 29]

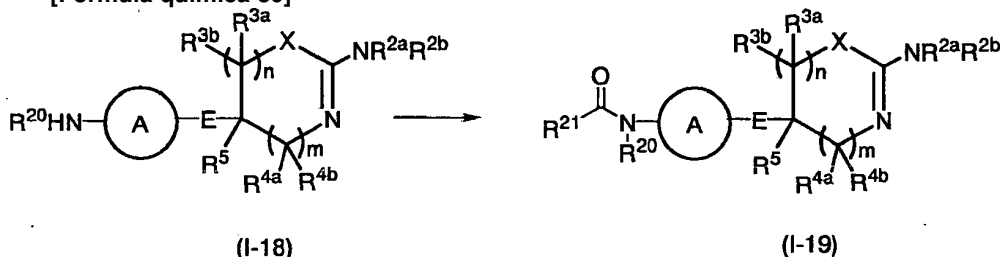


En la fórmula, $\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ es carbamoilo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-16) que tiene un grupo carboxilo como sustituyente del anillo A en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol y similares, se hace reaccionar con una amina primaria o una amina secundaria (anilina, 2-aminopiridina, dimetilamina, etc.) de -80°C a 100°C , preferiblemente de -20°C a 40°C , de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (I-17).

El derivado 2 de acilamino

[Fórmula química 30]

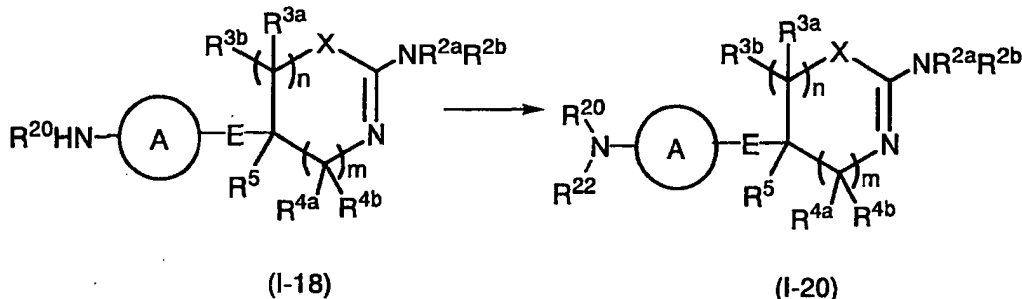


En la fórmula, NHR^{20} es amino opcionalmente sustituido, $\text{NR}^{20}\text{COR}^{21}$ es acilamino opcionalmente sustituido, ureido opcionalmente sustituido, carboxiamino que tiene un sustituyente en un átomo de oxígeno, y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-18) que tiene un grupo amino opcionalmente sustituido en el anillo A en presencia o ausencia de un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo, piridina, trietilamina y similares, se hace reaccionar con un reactivo, incluyendo cloruro de ácido, anhídrido de ácido, derivado de éster de cloroformiato, derivados de isocianato (cloruro de benzoílo, cloruro de 2-furoílo, anhídrido acético, cloroformiato de bencilo, dicarbonato de di-t-butilo, isocianato de fenilo etc.), de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas. O como alternativa, el compuesto (I-18) que tiene un grupo amino opcionalmente sustituido en el anillo A en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares, en presencia de un agente de deshidratación, por ejemplo, (h)ciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, dicitclohexilcarbodiimida-N-hidroxibenzotriazol y similares, se hace reaccionar ácido carboxílico que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, ácido benzoico, ácido 2-piridincarboxílico y similares; de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 0,1 a 24 horas, preferiblemente de 1 a 12 horas, para obtener el compuesto (I-19).

Los derivados de alquilamino

[Fórmula química 31]

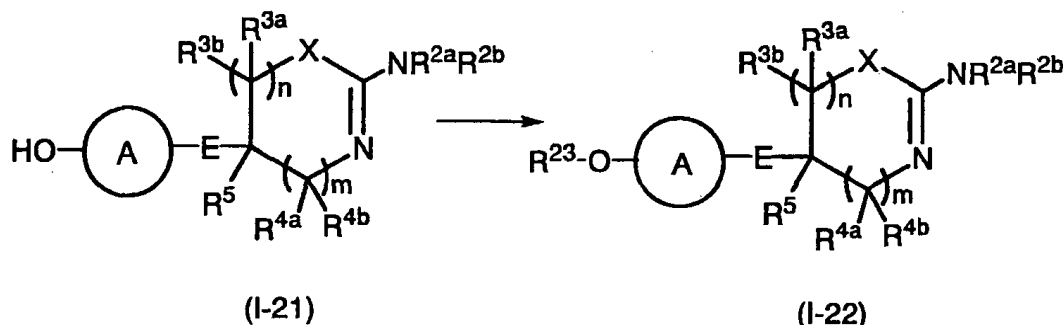


En la fórmula, NHR^{20} es amino opcionalmente sustituido, R^{22} es alquilo inferior.

El compuesto (I-18) que tiene un grupo amino en el anillo A en un disolvente, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano y similares, en presencia o ausencia de un ácido, por ejemplo, ácido acético y similares, se hace reaccionar con un aldehído que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, benzaldehído, piridin-2-carbaldehído y similares, y un agente de reducción, por ejemplo, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares, de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, de 0,5 a 150 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-20).

Los derivados de alcoxi sustituido

[Fórmula química 32]

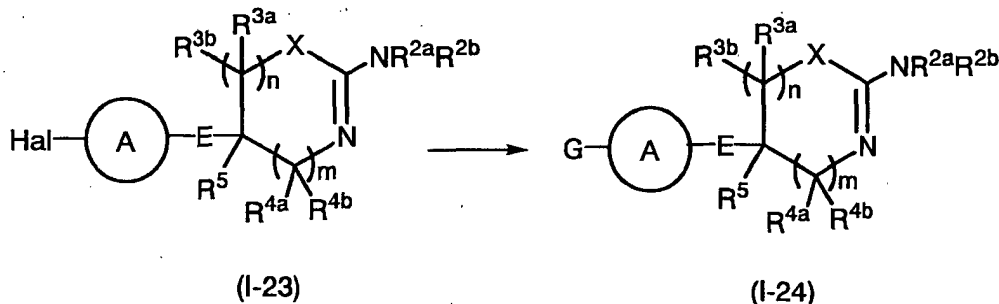


En la fórmula, R^{23} es alquilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, etc., y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-21) que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente del anillo A, en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, en presencia de base, por ejemplo, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico y similares, se hace reaccionar con un agente de alquilación que tiene sustituyente correspondiente al compuesto diana, por ejemplo, cloruro de bencilo, yoduro de metilo y similares, de -80°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 40°C , de 0,5 a 150 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, o como alternativa, el compuesto, (I-18), en un disolvente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano y similares, en un reactivo de Mitsunobu, por ejemplo éster etílico del ácido trifenilfosfin-azodicarboxílico y similares, se hace reaccionar un alcohol, por ejemplo, 2-aminoetanol y similares, de -80°C a 100°C , preferiblemente de 0°C a 40°C , de 0,5 a 72 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-22).

La introducción del sustituyente con una reacción de acoplamiento de paladio

[Fórmula química 33]

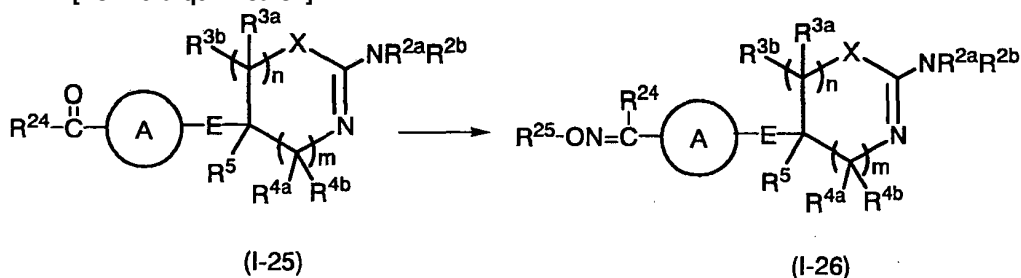


En la fórmula, Hal es halógeno, G es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, etc., y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

El compuesto (I-23) que tiene un halógeno como un sustituyente del anillo A, en un disolvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, metanol y similares, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, carbonato sódico y similares, un catalizador de paladio, por ejemplo, acetato de paladio, cloruro de paladio y similares; y un ligando, por ejemplo, trifenilfosfina y similares, se hace reaccionar con un compuesto que tiene un sustituyente correspondiente el compuesto diana (estireno, propargil alcohol, ácido aril borónico, monóxido de carbono), con o sin irradiación por microondas, de -80°C a 150°C , preferiblemente de 0°C a 100°C , de 0,5 a 72 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas, para obtener el compuesto (I-24).

Los derivados de oxima

[Fórmula química 34]



En la fórmula, en R^{24} es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido, etc., R^{25} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido o un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido etc., y los otros símbolos son iguales a como se han descrito anteriormente.

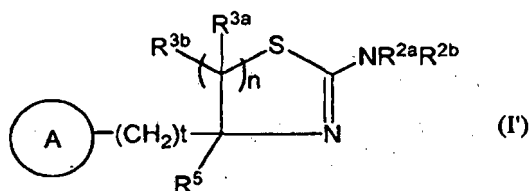
El compuesto (I-25) que tiene un grupo acilo como sustituyente del anillo A es como se ha descrito anteriormente.

El compuesto (I-25) que tiene un grupo acilo como un sustituyente del anillo A en el disolvente, por ejemplo, metanol, etanol y similares; en presencia o ausencia de aditivos, por ejemplo, acetato potásico y similares, se hace reaccionar con hidroxilamina que tiene un sustituyente correspondiente al compuesto diana (hidroxilamina, metoxilamina, O-bencilhidroxilamina, etc.) o la sal del mismo, de 0 °C a 100 °C, preferiblemente de 0 °C a 40 °C, de 0,5 a 150 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas, para obtener el compuesto (I-26).

En todas las etapas mencionadas anteriormente, si un compuesto que tiene un sustituyente que interrumpe la reacción, (por ejemplo, hidroxilo, mercapto, amino, formilo, carbonilo, carboxilo, etc.), el sustituyente del compuesto se protege por los métodos que se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) de antemano y se protege en una etapa preferible.

Los compuestos (I) en los que X es S, y E es un enlace o metileno, n es 1 o 3 y m es 0; son preferidos.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (I'):



en la que t es 0 o 1;

el anillo A es fenilo sustituido o piridilo sustituido;

R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido;

Cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alcoxi C1 a C15 opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 1 o 3;

cada R^{3a} y cada R^{3b} , puede ser diferentes independientemente; y

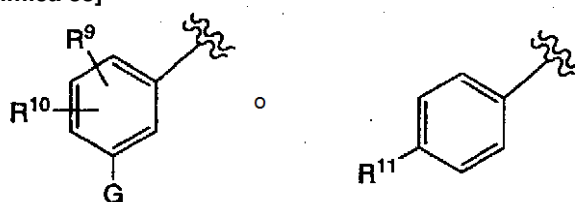
R^5 es alquilo C a C3

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

Además, en la fórmula (I'), se prefiere el compuesto que se representa más adelante. 2) El compuesto, en el que n es 1 y m es 0 (este compuesto se representa por nm-1), 4) el compuesto, en el que n es 3 y m es 0 (este compuesto se representa por nm-3), 8) el compuesto, en el que $NR^{2a}R^{2b}$ es NH_2 (este compuesto se representa por R2-4),

10) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula química 38]

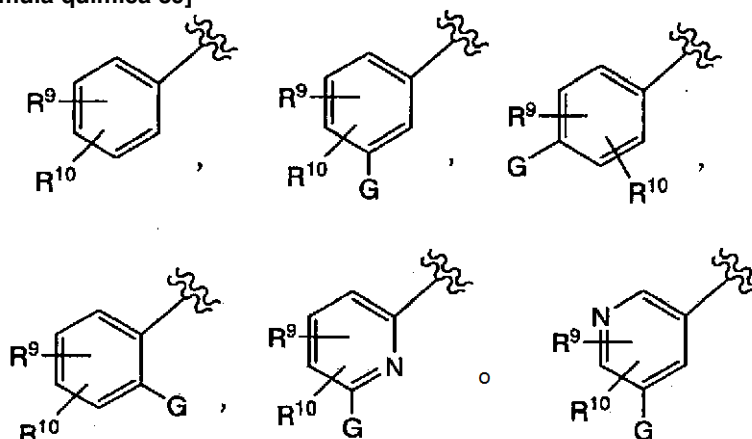


en la que R^9 , R^{10} y R^{11} es un átomo de hidrógeno o G,

G es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcóxicarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, ariloxycarboniloxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoiloxi inferior opcionalmente sustituido, alquiltio opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclicoxi inferior opcionalmente sustituido, cada G puede ser diferente (este compuesto se representa mediante A-2),

11) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula química 39]



en la que R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoiloxi inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo carboxílico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o un heterocíclicoxi inferior opcionalmente sustituido, G es igual a como se ha descrito anteriormente 10) (este compuesto se representa mediante A-3),

12) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula química 40]



en la que R^9 y R^{10} es como se ha descrito en 11), G es igual a como se ha descrito en 10) (este compuesto se representa mediante A-4),

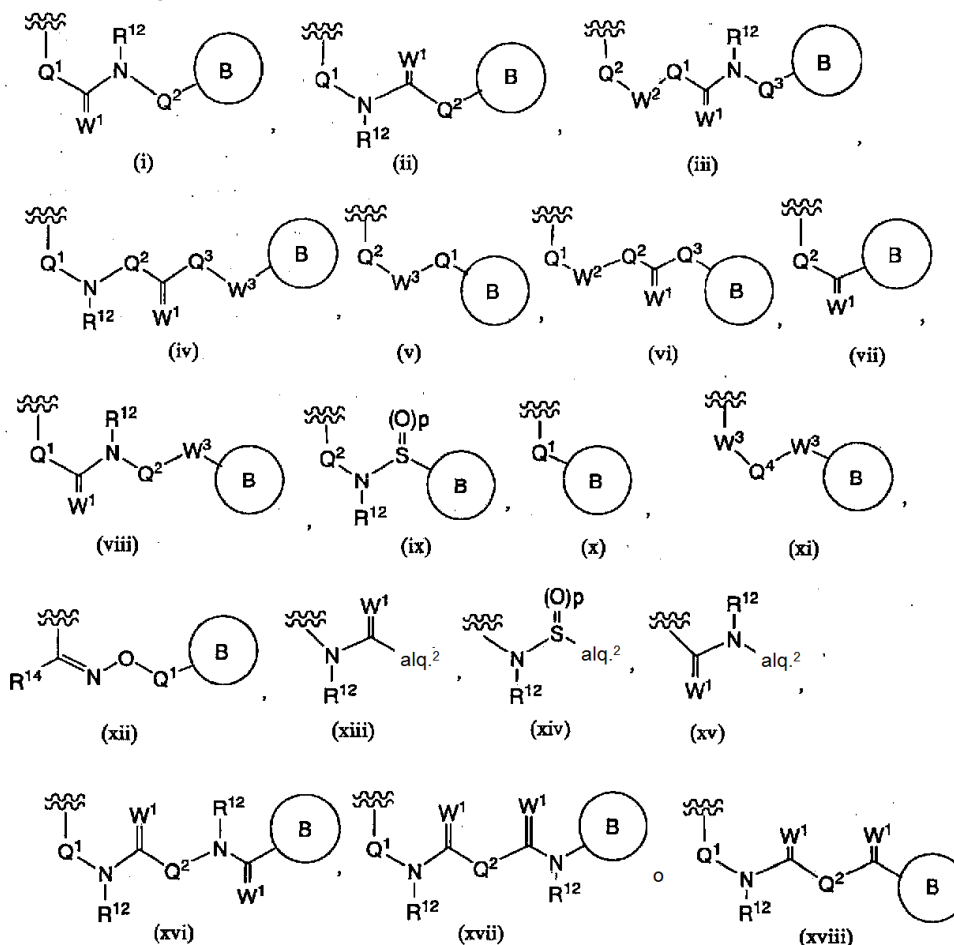
13) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} se han definido en 11), G es amino opcionalmente sustituido (este compuesto se representa mediante A-5),

14) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} se han definido en 11), G es arilcarbonilamino opcionalmente sustituido o carbonilamino heterocíclico opcionalmente sustituido,

15) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} se han definido en 11), G es carbonilamino heterocíclico opcionalmente sustituido (este compuesto se representa mediante A-6),

16) el compuesto, en el que el anillo A se ha definido en 11), G se represente mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula química 41]



en la que Q^1 , Q^2 y Q^3 son cada uno independientemente un enlace, alquilenio inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

Q^4 es alquilenio inferior opcionalmente sustituido o alquenileno inferior opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son cada uno independientemente O o S;

W^3 es O, S o NR^{12} ;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior, alquilo carboxílico inferior o acilo;

R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

Alq^2 es alquilo inferior opcionalmente sustituido;

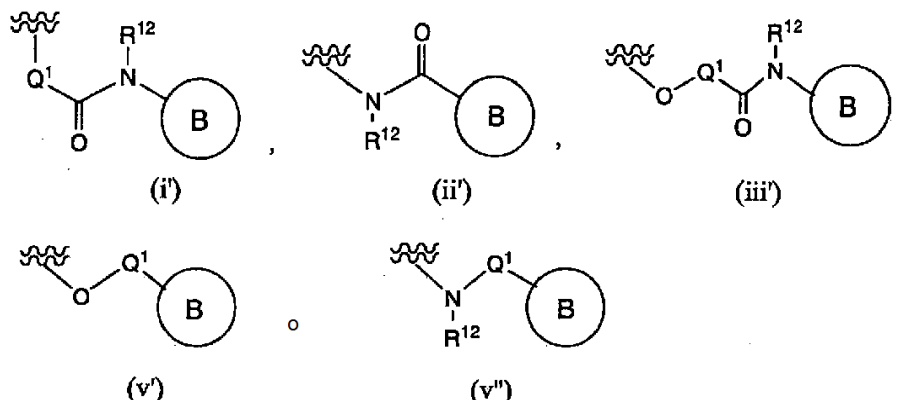
R^9 y R^{10} son iguales a como se han descrito en 11) (este compuesto se representa mediante A-7),

17) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} son el grupo que se ha definido en 11); G es el grupo que se ha definido en 16); el anillo B es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbociclicoxi opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbociclicoxi opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

y los otros símbolos son iguales a como se han descrito en 16) (este compuesto se representa mediante A-8),

18) el compuesto, en el que el anillo A, R^9 y R^{10} se han definido en 11), G se representa mediante la siguiente fórmula:

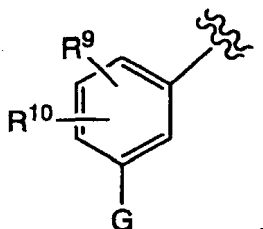
[Fórmula química 42]



En la fórmula, en la que cada uno de los símbolos es igual que los descritos en 16) (este compuesto se representa mediante A-9),

5 19) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

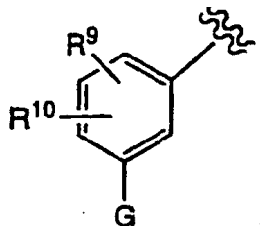
[Fórmula química 43]



G se ha definido en 16), el anillo B es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, uno de R⁹ o R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, y el otro es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido (este compuesto se representa mediante A-10),

15 20) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

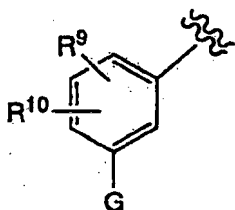
[Fórmula química 44]



G se define en 18), los otros símbolos son iguales a como se han descrito en 19) (este compuesto se representa mediante A-11),

20 21) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

[Fórmula química 45]



G se define en 16), el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros, benzotiazolilo o benzotienilo, R⁹ y R¹⁰ son iguales a como se han descrito en 19) (este compuesto se representa por A-12),

25 22) el compuesto, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:

32

1 ,A-14,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-1 ,A-14,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-1 ,A-14,R5-2,R3-2), (nm-1,R2-1 ,A-14,R5-3,R3-1),
(nm-1 ,R2-1,A-14,R5-3,R3-2), (nm-1,R2-2,A-1,R5-1 ,R3-1), (nm-1,R2-2,A-1,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-1 ,R5-2,R3-1),
(nm-1 ,R2-2, A-1 ,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-1 ,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-1 ,R5-3 ,R3-2), (nm-1,R2-2,A -2,R5-1,R3-1),
(nm-1,R2-2,A-2,R5-1,R3-2), (nm-1,R2-2,A-2,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-2,A-2 ,R5-2 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-2,R5-3,R3-1),
(nm-1 ,R2-2,A-2,R5-3,R3-2), (nm-1,R2-2,A-3, R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-3,R5-1 ,R3-2), (nm-1,R2-2,A-3,R5-2,R3-1),
(nm-1 ,R2-2,A-3,R 5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-3,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-3,R5-3 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-4,R5-1 ,R3-1),
(nm-1 ,R2-2,A-4,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-4,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-4,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-4,R5-3,R3-1),
(nm-1 ,R2-2,A-4,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-4,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-5,R5-1 ,R 3-1), (nm-1 ,R2-2,A-5,R5-1 ,R3-2),
(nm-1,R2-2,A-5,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-5,R5-2,R3-2), (mn-1 ,R2-2,A-5,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-5,R5-3 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-6,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-6,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-6,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-6,R5-2 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-6,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-6,R5-3,R3-2), (mn-1 ,R2-2,A-7,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-7,R5-1 ,R3-2),
(nm-1,R2-2,A-7,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-2,A-7,R5-2,R3-2), (nm -1 ,R2-2,A-7,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-7,R5-3 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-8,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-8,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-8,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-8,R5-2 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-8,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-8,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-9,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R 2-2,A-9,R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-9,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-9,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-9,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-9,R5-3 ,R3-2),
(nm-1,R2-2,A-10,R5-1,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-10,R5-1 ,R3-2), (nm-1,R2-2,A-10,R5-2,R3-1),-nm-1,R2-2,A-10, R5-2,R3-2),
(nm-1 ,R 2-2,A-10,R5-3,R3-1), (nm-1,R2-2,A-10,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-11,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2, A-11,R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-11,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-11,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-11,R5-2,R3-2), (nm-1,R2-2,A-11,R5-3,R3-1),
(nm-1 ,R2-2 ,A-11,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-12,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2 ,A-12, R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-12,R5-2,R3-1),
(nm-1 ,R2-2,A-12,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-12,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-12,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-12,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R2-2,A-13, R5-1 ,R3-1), (nm-1,R2-2,A-13,R5-1,R3-2), (nm-1,R2-2,A-13,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-2,A-13,R5-2,R 3-2),
(nm-1,R2-2,A-13, R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-13,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-14, R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-2 ,A-14, R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-2, A-14,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-2,A-14,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-2,A-14,R5-3,R3-1), (nm-1,R2-2,A-14,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-1 ,R5 -1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-1,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-1,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-1,R5-2 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-1 ,R5-3,R3-1), (nm-1,R2-3,A-1 ,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-2,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-2,R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-2,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-3,A-2,R5-2,R3-2), (nm-1,R2-3,A-2,R5-2,R 3-2), (nm-1,R2-3,A-2,R5-3,R3-1), (mn-1 ,R2-3,A-2,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-3,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-3,R5-1,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-3,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-3,R5-2,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-3,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-3,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-4,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-4,R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-4,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-4,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-4,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-4,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-5,R5-1,R3-1), (nm -1 ,R2-3,A-5,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-5,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-5,R5-2,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-5,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-5,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-6,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-6,R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-6,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-3,A-6,R5-2,R3-2), (nm-1,R 2-3,A-6,R5-3,R3-1), (nm-1,R2-3,A-6,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-7,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-7,R5-1,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-7,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-7,R5-2,R3-2),
(nm-1 ,R2-3, A-7,R5-3,R3-1), (nm-1,R2-3,A-7,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-8,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A -8,R5-1,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-8,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-8,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-8,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-8,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-9,R5-1,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-9,R5-1,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-9,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-9,R5-2,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-9,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-9,R5-3,R3-2), (nm-1,R2-3,A-10,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-10, R5-1,R3-2),
(nm- 1,R2-3,A-10,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-3,A-10,R5-2,R3-2), (nm-1,R2-3,A-10,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-10,R5-3,R3-2),
(nm-1,R2-3,A-11 ,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A -11 ,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-11 ,R5-2,R3-1), (nm-1,R2-3,A-11 ,R5-2,R3-2),
(nm-1 ,R2-3, A-11 ,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-11 ,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-12,R5-1 ,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-12, R5-1 ,R3-2),
(nm-1 ,R2-3,A-12,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-12,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-12,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-12,R5-3,R3-2),
(nm-1 ,R 2-3,A-12,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-13,R5-1,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-13,R5-1,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-13,R5-2,R3-1),
(nm-1 ,R2-3,A-13,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-13,R5-3,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-13,R5-3,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-14,R5-1 ,R3-1),
(nm-1 ,R2-3,A-14,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-14,R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-3,A-14,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-3,A-14,R5-3 ,R3-1),
(nm-1 ,R2-4,A-1,R5-1,R3-1), (nm-1 ,R2-4,A-1,R5-1 ,R3-2), (nm-1 ,R2-4,A-1, R5-2,R3-1), (nm-1 ,R2-4,A-1,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-4,A-1,R5-3,R3-1),
(nm-1 ,R2-4,A-1,R5

1,R2-4,A-14,R5-2,R3-2), (nm-1 ,R2-4,A-14,R5-3,R3-1), (nm-1,R2-4,A-14,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1,A-1 ,R5-1 ,R3-1),
(nm-2,R2-1 ,A-1 ,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-1 ,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-1,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-1 ,R5-3,R3-
1), (nm-2,R2-1 ,A-1 ,R5-3,R3-2), (nm -2,R2-1 ,A-2,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-2,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-2,R5-
2,R3-1), (nm-2 ,R2-1,A-2,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-2,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1,A-2,R5-3,R3-2), (nm-2, R2-1 ,A-3,R5-
5 1,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-3,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-3,R5-2,R3-1), (nm-2,R 2-1,A-3,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-3,R5-
3,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-3,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-4,R5-1 ,R3-1), (nm-2,R2-1,A-4,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-4,R5-
1 ,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-4,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1,A-4,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-4,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1,A-4,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-
5,R5-1 ,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-5,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-5,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-5 ,R5-2, R3-2), (nm-2,R2-1
,A-5,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-5,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1,A-6, R5-1 ,R3-1), (nm-2,R2-1,A-6,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-
10 1 ,A-6,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A 6,R 5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-6,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1,A-6,R5-3, R3-2), (nm-
2,R2-1 ,A-7,R5-1 ,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-7,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-1,A-7,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-7,R5-2, R3-2),
(nm-2,R2-1 ,A-7,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-7,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-8,R5-1 ,R 3-1), (nm-2,R2-1 ,A-8,R5-1 ,R3-
2), (nm-2,R2-1 ,A-8,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-8,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-8,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-8,R5-3, R3-
2), (nm-2,R2-1 ,A-9,R5-1,R3-1), (mn-2,R2-1 ,A-9,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-9,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-9,R5-2,
15 R3-2), (nm-2,R2-1,A-9,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1,A-9,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1,A-10,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-10, R5-
1 ,R3-2), (nm-2,R2-1,A-10,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-10,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-10,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-
10,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-11 ,R5-1 ,R3 -1), (nm-2,R2-1 ,A-11 ,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-11 ,R5-2,R3-1), (nm-2,
R2-1 ,A-11 ,R5-2, R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-11 ,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-11,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-12,R5-1,R3-1),
(nm-2,R2-1 ,A-12,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-12,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-12,R 5-2,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-12,R5-3,
20 R3-1), (nm-2,R2-1,A-12,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1,A-13, R5-1,R3-1), (nm-2,R2-1,A-13,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-1,A-13,
R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1,A-1 3,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-1,A-13,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-1,A-13,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A
-14,R5-1 ,R3-1), (nm-2,R2-1,A-14,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-1 ,A-14,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-1 ,A-14, R5-2,R3-2), (nm-2,
R2-1 ,A-14, R5-3, R3-1), (nm-2, R2-1,A-14,R5-3, R3-2), (nm-2,R2-2,A-1,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-2,A-1,R5-1,R3-2),
(nm-2,R2-2,A-1,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2, A-1 ,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-2,A-1 ,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-1 ,R5-3,R3-2),
25 (nm-2,R2-2,A -2,R5-1,R3-1), (nm-2,R2,2,A-2,R5-1,R3,2), (nm-2,R2,2,A-2,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-2 ,R5-2,R3-2),
(nm-2,R2-2,A-2,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-2,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-3, R5-1,R3-1), (nm-2,R2-2,A-3,R5-1,R3-2),
(nm-2,R2-2,A-3,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-3,R 5-2,R3-2), (nm-2,R2-2,A-3,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-3,R5-3,R3-2),
(nm-2,R2-2,A-4,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-2,A-4,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2,A-4,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-4,R5-2, R3-2),
(nm-2,R2-2,A-4,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-4,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-5,R5-1,R 3-1), (nm-2,R2-2,A-5,R5-1,R3-2),
30 (nm-2,R2-2,A-5,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-5,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-2,A-5,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-5,R5-3,R3-2),
(nm-2,R2-2,A-6,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-2,A-6,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2,A-6,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-6, R5-2, R3-2),
(nm-2,R2-2,A-6,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-6,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-7,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-2,A-7,R5-1, R3-2),
(nm-2,R2-2,A-7,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-7,R5-2,R3-2), (nm -2,R2-2,A-7,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-7,R5-3, R3-2),
(nm-2,R2-2,A-8,R5-1 ,R3-1), (nm-2 ,R2-2,A-8,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2,A-8,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-8,R5-2, R3-2),
35 (nm-2, R2-2,A-8,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-8,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-9,R5-1,R3-1), (nm-2,R 2-2,A-9,R5-1, R3-2),
(nm-2,R2-2,A-9,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-9,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-2,A-9,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-9,R5-3,R3-2),
(nm-2,R2-2,A-10,R5-1,R3-1), (n-m-2,R2-2,A-10,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2,A-10,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-10, R5-
2,R3-2), (nm-2,R 2-2,A-10,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-10,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-11,R5-1,R3-1), (nm-2, R2-2, A-
11,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-2,A-11,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-11,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-2,A-11,R5-3,R3-1), (nm-2, R2-
40 2,A-11,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-12,R5-1,R3-1), (nm-2,R2-2,A-12,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2,A-12,R5-2,R3-1), (nm-2,
R2-2, A-12, R5-2, R3-2), (nm-2,R2-2,A-12,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-12,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-13,R5-1, R3-1),
(nm-2,R2-2,A-13,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2,A-13,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-13,R5-2,R 3-2), (nm-2,R2-2,A-13, R5-
3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-13,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-2,A-14,R5-1, R3-1), (nm-2,R2-2,A-14,R5-1,R3-2), (nm-2,R2-2, A-
14,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-2,A-14,R5-2,R3-2), (nm-2,R2-2,A-14,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-2,A-14,R5-3,R3-2), (nm-2, R2-
45 3,A-1 ,R5 -1 ,R3-1), (nm-2,R2-3,A-1,R5-1 ,R3-2), (nm-2,R2-3,A-1,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-3,A-1,R5-2 ,R3-2), (nm-2,
R2-3,A-1,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-3,A-1 ,R5-3,R3-2), (nm-2,R2-3,A-2,R5-1, R3-1), (nm-2,R2-3,A-2,R5-1 ,R3-2), (nm-2,
R2-3,A 2,R5-2,R3-1), (nm-2,R2-3,A-2,R5-2,R 3-2), (nm-2, R2-3,A-2,R5-3,R3-1), (nm-2,R2-3,A-2,R5-3,R3-2), (nm-

[illegible]

3,R-2-3,A-2, R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-2,R5-2,R 3-2), (nm-3,R2-3,A-2,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-2,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-3, R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-3,A-3,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-3,A-3,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-3,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3,A-3, R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-3,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-4,R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-3,A-4,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-3,A-4, R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-4,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3,A-4,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-4,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-5, R5-1 ,R3-1), (nm -3,R2-3,A-5,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-3,A-5,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-5,R5-2,R3-2), (nm-3 ,R2-3,A-5, R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-5,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-6,R5-1,R3-1), (nm-3, R2-3,A-6,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-3,A 6, R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-6,R5-2,R3-2), (nm-3,R 2-3,A-6,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-6,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-7, R5-1,R3-1), (nm-3,R2-3,A-7,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-3,A-7,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-7,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3, A-7, R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-7,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-8,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-3,A -8,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-3,A-8, R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-8,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3,A-8 ,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-8,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-9, R5-1,R3-1), (nm-3,R2-3,A-9, R5-1,R3-2), (nm-3,R2-3,A-9,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-9,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3,A-9, R 5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-9,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-10,R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-3,A-10, R5-1,R3-2), (nm-3,R2-3,A- 10, R5-2, R3-1), (nm-3, R2-3,A-10, R5-2, R3-2), (nm-3,R2-3, A-1 0,R5-3,R3-1), (nm-3, R2-3,A-10, R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-11 ,R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-3,A -11 ,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-3,A-11, R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-11 ,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3, A-11,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3, A-11,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-12,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-3,A-12,R5-1, R3-2), (nm-3,R2-3,A-12,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-12,R5-2,R3-2), (nm-3,R 2-3,A-12,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-12, R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-13,R5-1 ,R3-1), (nm-3, R2-3,A-13,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-3,A-13,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3, A-13,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3,A-13,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-13,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-3,A-14,R5-1 ,R3-1), (nm-3, R2-3,A-14,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-3,A-14,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-3,A-14,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-3,A-14,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-3,A-14,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-1,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-4,A-1,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-1,R5-2, R3-1), (nm-3,R2-4,A-1 ,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-1,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-1,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-2,R5-1, R3-1), (nm-3,R2-4,A-2,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-2,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-2,R5-2,R3-2), (nm -3,R2-4,A-2,R5-3, R3-1), (nm-3,R2-4,A-2,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-3,R5-1 ,R3-1), (nm-3 ,R2-4,A-3,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-3,R5-2, R3-1), (nm-3,R2-4,A-3,R5-2,R3-2), (nm-3, R2-4,A-3,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-3,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-4,R5-1, R3-1), (nm-3,R 2-4,A-4,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-4,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-4,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-4,R5-3, R3-1), (nm-3,R2-4,A-4,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-5,R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-4, A-5,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-4,A-5,R5-2, R3-1), (nm-3,R2-4,A-5,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A -5,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-5,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-6,R5-1, R3-1), (nm-3,R2-4,A-6 ,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-6,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-6,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-6, R5-3, R3-1), (nm-3,R2,4,A-6,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-7,R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-4,A-7,R 5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-4,A-7,R5-2, R3-1), (nm-3,R2-4,A-7,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-7,R5-3,R3-1), (nm-3,R2,4,A-7,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-8,R5-1, R3-1), (nm-3,R2-4,A-8,R5-1, R3-2), (nm-3,R2-4,A-8,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-8,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-8,R5-3, R 3-1), (nm-3,R2-4,A-8,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-9,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-4,A-9,R5-1 ,R3-2), (nm-3,R2-4,A-9,R5-2, R3-1), (nm-3,R2-4,A-9,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-9,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-9,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-10, R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-4,A-10,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-10,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-10,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4, A-10,R5-3,R3 -1), (nm-3,R2-4,A-10,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-11,R5-1 ,R3-1), (nm-3,R2-4,A-11,R5-1 ,R3-2), (nm-3, R2-4,A-11,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-11,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-11,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-11,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-12,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-4,A-12,R 5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-12,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-12,R5-2, R3-2), (nm-3,R2-4,A-12, R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-12,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-13,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-4,A-1 3, R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-13,R5-2,R3-1), (nm-3,R2-4,A-13,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A -13,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4, A-13,R5-3,R3,2), (nm-3,R2-4,A-14,R5-1,R3-1), (nm-3,R2-4, A-14,R5-1,R3-2), (nm-3,R2-4,A-14,R5-2,R3-1), (nm-3, R2-4,A-14,R5-2,R3-2), (nm-3,R2-4,A-14,R5-3,R3-1), (nm-3,R2-4,A-14,R5-3,R3-2), (nm-3,R2-4,A-14,R5-3,R3-3).

En un compuesto representado por la fórmula general (I'), un compuesto, en el que la combinación de n, m, R^{2a}, R^{2b}, el anillo A, R⁵, R^{8a} y R^{8b} (nm, R², A, R⁵, R³) es uno de los compuestos anteriores y E es un enlace.

Los compuestos de la invención pueden emplearse en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con la generación, secreción o deposición de proteína β amiloide, tal como demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), síndrome de Down, alteración de la memoria, enfermedad de priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), alteración cognitiva leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, demencia con enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide etc.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos tales como otros fármacos terapéuticos para enfermedad de Alzheimer, inhibidores de acetilcolinesterasa etc. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratamiento concomitante con agentes contra la demencia tales como clorhidrato de donepezilo, tacrina, galantamina, rivastigmina, zanápezilo, memantina, vinpocetina.

Cuando el presente compuesto se administra a un ser humano, puede administrarse por vía oral en forma de polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, soluciones, o similares, o por vía parenteral en forma de inyectables, supositorios, agentes de absorción transdérmica, agentes de absorción, o similares. Además, el presente compuesto puede formularse en preparaciones farmacéuticas añadiendo aditivos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes humectantes, agentes disgregantes, lubricantes y similares, que son adecuados para formulaciones y una cantidad eficaz del presente compuesto.

Una dosis es diferente dependiendo del estado de la enfermedad, la vía de administración, y la edad y peso del paciente, y es habitualmente de 0,1 µg a 1 g/día, preferiblemente de 0,01 a 200 mg/día cuando se administra por vía oral a un adulto, y es habitualmente de 0,1 µg a 10 g/día, preferiblemente de 0,1 a 2 g/día cuando se administra por vía parenteral.

Los siguientes ejemplos y ejemplos de ensayo ilustran la presente invención en más detalle, pero la presente invención no está limitada por estos ejemplos.

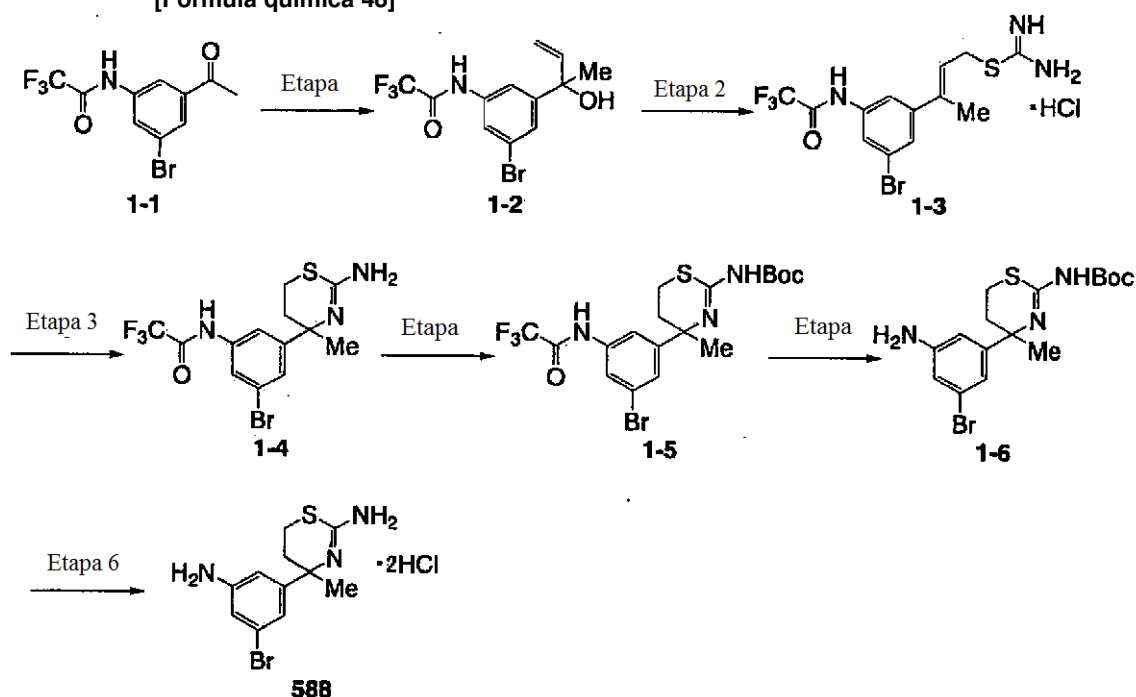
En los ejemplos, el significado de cada abreviatura es de la siguiente manera.

Me	metilo
Et	etilo
iPr o Pr ⁱ	isopropilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Boc	t-butoxicarbonilo
TBDPS	t-butildifenilsililo

[Ejemplo 1]

La síntesis del compuesto 588 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 48]



Etapa 1

En una atmósfera de nitrógeno, el compuesto (1-1) (7,98 g) se disolvió en éter dietílico (330 ml)-tetrahidrofurano (36 ml), se añadió cloruro de vinilmagnesio en una solución de tetrahidrofurano (1,32 mol/l, 44,8 ml), en refrigeración con un baño de hielo seco-acetona, y se agitó durante 20 min. Después, la solución de reacción se agitó durante 30 min en refrigeración con un baño de hielo-agua y se agitó durante 35 min a temperatura ambiente. Y después, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (1-2) (6,00 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,63 (3H, s), 2,08 (1H, a), 5,20 (1H, dd, J = 10,6, 1,6 Hz), 5,31 (1H, dd, J = 17,1, 1,6 Hz), 6,09 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 3,4, 2,6 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 3,9, 2,6 Hz), 8,06 (1H, a)

Etapa 2

El compuesto (1-2) (6,36 g) se disolvió en ácido acético (30 ml) y se añadió tiourea (1,50 g) y una solución 1 mol/l de clorhidrato-ácido acético (20,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se agitó a 40 °C durante 3 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas, y a 40 °C durante 19

horas. Se añadieron tiourea (0,450 g) una solución 1 mol/l de ácido clorhídrico-ácido acético (7,53 ml) y se agitó a 40 °C durante 23 horas. Después de la consumición del compuesto (1-2), el disolvente se evaporó a presión reducida, después, el residuo obtenido se cristalizó en metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto (1-3) (5,23 g) en forma de un cristal. Por otro lado, el licor madre se evaporó a presión reducida y el compuesto (1-3) (3,00 g) se obtuvo en forma de un producto sólido en bruto.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,09 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,94 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,50 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,87 (1H, s), 9,17 (3H, a), 11,46 (1H, s)

Etapa 3

Al compuesto (1-3) (5,23 g) disuelto en ácido trifluoroacético (25 ml) se le añadió gota a gota ácido metanosulfónico (2,14 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de la consumición del compuesto (1-3), el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadieron agua y carbonato sódico, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (1-4) (4,90 g) en forma de un producto en bruto.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,53 (3H, s), 1,90 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,97 (1H, m), 4,32 (2H, a), 7,34 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,86 (1H, t, J = 1,8 Hz)

Etapa 4

En una atmósfera de nitrógeno, al compuesto (1-4) (4,90 g) disuelto en tetrahidrofurano se le añadieron dicarbonato de di-t-butilo (2,97 g) y trietilamina (1,89 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua y después se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo-éter dietílico para proporcionar el compuesto (1-5) (4,62 g) en forma de un cristal.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,36 (9H, s), 1,72 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,75 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,48 (1H, s), 8,29 (1H, s)

Etapa 5

El compuesto (1-5) (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (8,7 ml), se añadió hidróxido de litio 1 mol/l (4,43 ml) y se agitó 50 °C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y la solución se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía a presión en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (1-6) (0,668 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,51 (9H, s), 1,63 (3H, s), 2,06 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 3,83 (2H, a), 6,51 (1H, t, J = 1,8 Hz), 6,72-6,74 (2H, m)

Etapa 6

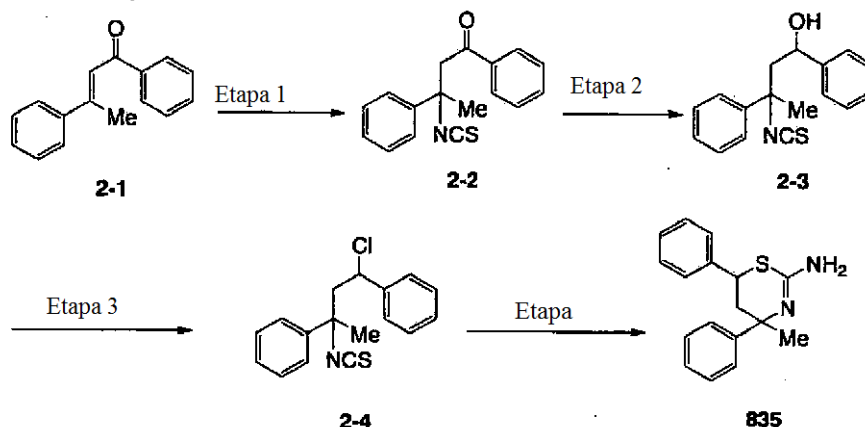
El compuesto (1-6) (20,0 mg) se disolvió en ácido clorhídrico 4 mol/l en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante 16 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se cristalizó en metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto (588) (14,7 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,59 (3H, s), 2,09-2,76 (4H, m), 6,44 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,60 (1H, t, J=1,9 Hz), 6,71 (1H, t, J = 2,0 Hz), 10,4 (1H, s)

[Ejemplo 2]

La síntesis del compuesto 835 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 49]



Etapa 1

El compuesto (2-1) (2020 mg) se disolvió en cloroformo (20 ml), después se añadieron agua (4 ml) y ácido tiocianico sódico (1470 mg) a temperatura ambiente con agitación y después se añadió gota a gota ácido sulfúrico (1,94 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 345 minutos, después se agitó a 60 °C durante una noche. Debido a que todavía quedaba el compuesto (2-1) (según se comprobó por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron sucesivamente ácido tiocianico sódico (1470 mg), agua (5 ml) y ácido sulfúrico (1,94 ml). Después de haber calentado la mezcla de reacción a 60 °C, la mezcla se agitó durante 1 día. Se añadió una solución saturada de carbonato sódico a la mezcla de reacción para que fuera básica, en refrigeración con un baño de hielo-agua, y después la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (2-2) (968 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 270 MHz): 1,99 (3H, s), 3,55 (1H, d, J = 16,1 Hz), 3,69 (1H, d, J = • 16,1 Hz), 7,12-7,64 (8H, m), 7,82-7,95 (2H, m)

Etapa 2

El compuesto (2-2) (842 mg) se disolvió en etanol (8,4 ml), se añadieron sucesivamente dihidrogenofosfato sódico, borohidruro sódico (113,2 mg) y agua (2,8 ml), en refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la consumición del compuesto (2-2) (comprobado por TLC), se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción en refrigeración con un baño de hielo-agua, y después se agitó durante unos minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó para proporcionar el compuesto (2-3) (904,8 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 3

A una solución del compuesto (2-3) (900 mg) en tolueno (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de tionilo (0,7 ml) en tolueno (5 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua y después se agitó durante 1 hora. Después de la consumición del compuesto (2-3) (comprobado por TLC), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (2-4) (1076,8 mg) en forma de un producto en bruto.

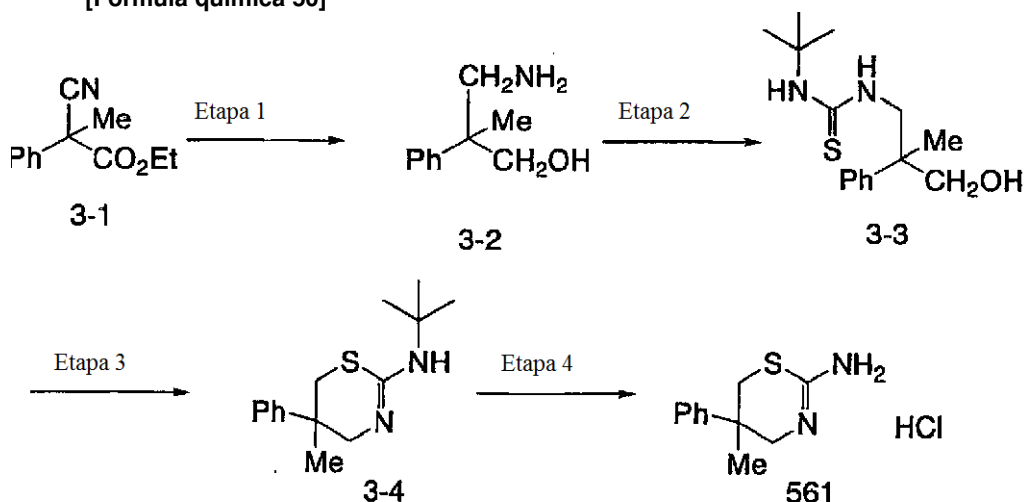
Etapa 4

El compuesto (2-4) (1070 mg) se disolvió en aproximadamente 7 mol/l de amoníaco en metanol (20 ml) a temperatura ambiente, después, la mezcla se agitó durante 1 día. Después de la consumición del compuesto (2-4) (comprobado por TLC), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (835) (2633 mg) en forma de un producto en bruto.

[Ejemplo 3]

La síntesis del compuesto 561 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 50]



Etapa 1

A tetrahidrofurano (30 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, se añadieron en porciones hidruro de litio y aluminio (0,63 g), después, se añadió gota a gota una solución del compuesto (3-1) (1,94 g) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se hizo reaccionar durante 3 horas a reflujo. Después, se añadió hielo en pequeñas porciones con refrigeración, y después se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (3-2) (0,90 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,22 (3H, s), 3,08 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 3,34 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 3,85 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 4,11 (1H, d, $J=11,0$ Hz), 7,21-7,25 (1H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m).

Etapa 2

El compuesto (3-2) (0,90 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml), se añadió isotiocianato de t-butilo (0,69 g) en tetrahidrofurano (5 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (3-3) (1,33 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,12 (9H, s), 1,34 (3H, s), 3,15 (1H, a), 3,76 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 3,87 (1H, dd, $J=14,2$, 4,6 Hz), 4,13 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,23 (1H, dd, $J=14,2$, 6,6 Hz), 5,18 (1H, a), 6,01 (1H, a), 7,23-7,28 (1H, m), 7,34-7,41 (4H, m).

Etapa 3

El compuesto (3-3) (315 mg) se disolvió en acetonitrilo (3 ml), se añadieron trifenilfosfina (440 mg) y tetracloruro de carbono (520 mg) en acetonitrilo (3 ml), en refrigeración con un baño de hielo-agua, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se añadió carbonato potásico (460 mg) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después, se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (3-4) (0,23 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,30 (9H, s), 1,36 (3H, s), 3,13 (1H, d, $J=12,2$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J=12,2$, 2,3 Hz), 3,51 (1H, a), 3,53 (1H, d, $J=15,2$ Hz), 3,99 (1H, dd, $J=15,2$, 2,3 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m).

Etapa 4

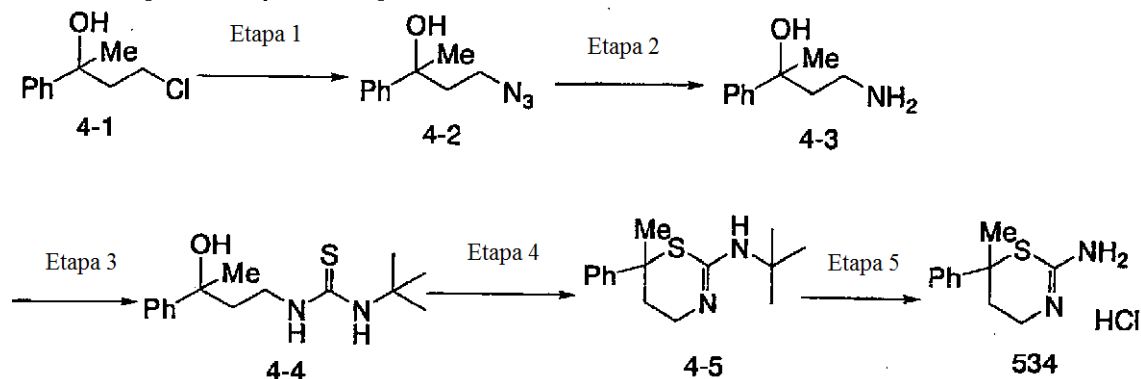
Al compuesto (3-4) (0,22 g), se le añadió ácido clorhídrico conc. (4,5 ml), después se agitó durante 2 horas a reflujo, y después el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-éter dietílico para proporcionar el compuesto (561) (0,16 g).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 1,33 (3H, a), 3,33-3,49 (2H, m), 3,65-3,96 (2H, m), 7,29 (1H, t, $J=7,6$ Hz), 7,40 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 7,48 (2H, t, $J=7,6$ Hz).

[Ejemplo 4]

La síntesis del compuesto 534 (Compuesto de referencia)

5

[Fórmula química 51]**Etapa 1**

- 10 El compuesto (4-1) (0,72 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml), después se añadió azida sódica (0,31 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 13 horas, después se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro para proporcionar el compuesto (4-2) (0,71 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa 2

- 15 A una solución del compuesto (4-2) (0,71 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadieron en porciones hidruro de litio y aluminio (0,14 g), en refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la consumición del material de partida, se añadió hielo en pequeñas porciones, después se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, después el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (4-3) (0,89 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa 3

- 25 El compuesto (4-3) (0,89 g) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), después se añadió t-butilisotiocianato (0,56 g) en tetrahidrofurano (5 ml), en refrigeración con un baño de hielo-agua, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se añadió agua, después se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (4-4) (0,72 g).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃): 1,39 (9H, s), 2,08 (3H, s), 2,09-2,15 (2H, m), 3,37-3,44 (1H, m), 3,80-3,87 (1H, m), 5,97 (1H, a), 6,86 (1H, a), 7,28-7,43 (5H, m).

Etapa 4

- 35 El compuesto (4-4) (120 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se añadieron trifenilfosfina (170 mg) y tetracloruro de carbono (200 mg) en acetonitrilo (1 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y después se añadió carbonato potásico (177 mg) y se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. Después, se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (4-5) (0,06 g).
- 40 RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (9H, s), 1,59 (3H, s), 1,91 (1H, ddd, J = 13,5, 8,8, 5,0 Hz), 2,06 (1H, dt, J = 13,5, 5,0 Hz), 3,00 (1H, ddd, J = 15,1, 8,8, 5,0 Hz), 3,30 (1H, dt, J = 15,1, 5,0 Hz), 7,24-7,38 (5H, m).

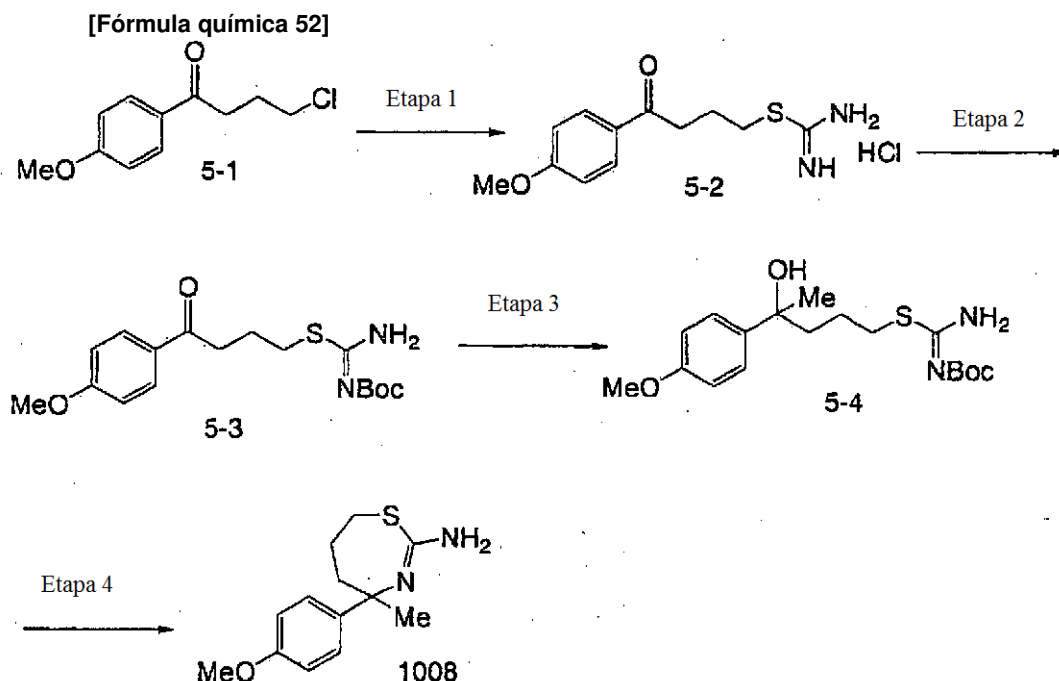
Etapa 5

- 45 Al compuesto (4-5) (0,06 g), se le añadió ácido clorhídrico conc. (3 ml), después la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-agua para proporcionar el compuesto (534) (0,02 g).
- 50 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,43 (3H, s), 1,77 (1H, dt, J = 8,4, 3,4 Hz), 2,11 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,48-2,50 (1H, m), 2,83-2,99 (1H, m), 6,12 (1H, a), 6,65 (1H, a), 7,21-7,24 (1H, m), 7,31-7,37 (4H, m).

[Ejemplo 5]

La síntesis del compuesto 1008

5

**Etapa 1**

- 10 El compuesto (5-1) (3,00 g) se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió tiourea (1,13 g) y después la mezcla se calentó a reflujo durante 26 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el compuesto (5-2) (4,03 g).
 RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,95 (2H, quint., J = 6,8 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,85 (3H, s), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,18 (4H, a).

15

Etapa 2

- El compuesto (5-2) (1,00 g) se disolvió en tetrahidrofurano (25 ml), después se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (1,74 g) y trietilamina (0,88 g), y después la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (5-3) (1,24 g).
 RMN ^1H (CDCl $_3$): 1,50 (9H, s), 2,07-2,17 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz).

25

Etapa 3

- El compuesto (5-3) (1,18 g) se disolvió en tetrahidrofurano (12 ml), después se añadió bromuro de metilmagnesio 0,9 mol/l en una solución de tetrahidrofurano (10,1 ml), en refrigeración con un baño de acetonitrilo-hielo seco con agitación, y después mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la reacción, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en refrigeración con un baño de hielo-agua con agitación, después la mezcla se extrajo con éter dietílico y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (5-4) (0,39 g).
 RMN ^1H (CDCl $_3$) - 1,51 (9H, s), 1,63 (3H, s), 1,55-1,65 (2H, m), 1,87-1,91 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, m), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,9 Hz).

35

Etapa 4

40

- El compuesto (5-4) (0,24 g) se disolvió en ácido trifluoroacético (6 ml) y se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. Al residuo, se le añadió agua e hidrogenocarbonato sódico saturado, y después se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre

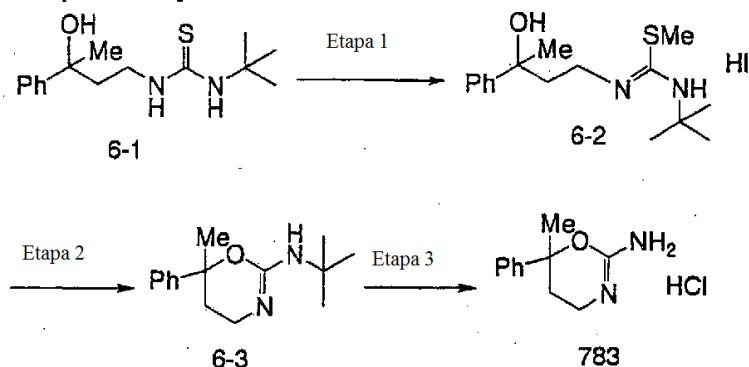
sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (1008) (0,06 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,54 (3H, s), 1,77-1,87 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 2,67-2,79 (2H, m), 3,81 (3H, s), 5,30 (2H, a), 6,87 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,33 (2H, d, $J = 9,0$ Hz).

[Ejemplo 6]

La síntesis del compuesto 783 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 53]



Etapa 1

- 15 El compuesto (6-1) (0,55 g) se disolvió en metanol (7 ml) y se añadió yoduro de metilo (0,36 g) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después el disolvente de reacción la reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (6-2) (0,92 g) en forma de un producto en bruto.

20 Etapa 2

- El compuesto (6-2) (0,92 g) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml), después se añadieron trietilamina (0,24 g) y óxido de plata (1,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después los materiales insolubles se retiraron por filtración, después el filtrado se evaporó a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (6-3) (0,31 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,35 (9H, s), 1,60 (3H, s), 1,92 (1H, ddd, $J = 9,2, 5,8, 3,4$ Hz), 2,07 (1H, dt, $J = 9,2, 3,4$ Hz), 3,00 (1H, ddd, $J = 9,2, 5,8, 3,4$ Hz), 3,30 (1H, dt, $J = 9,2, 3,4$ Hz), 7,24-7,38 (5H, m).

Etapa 3

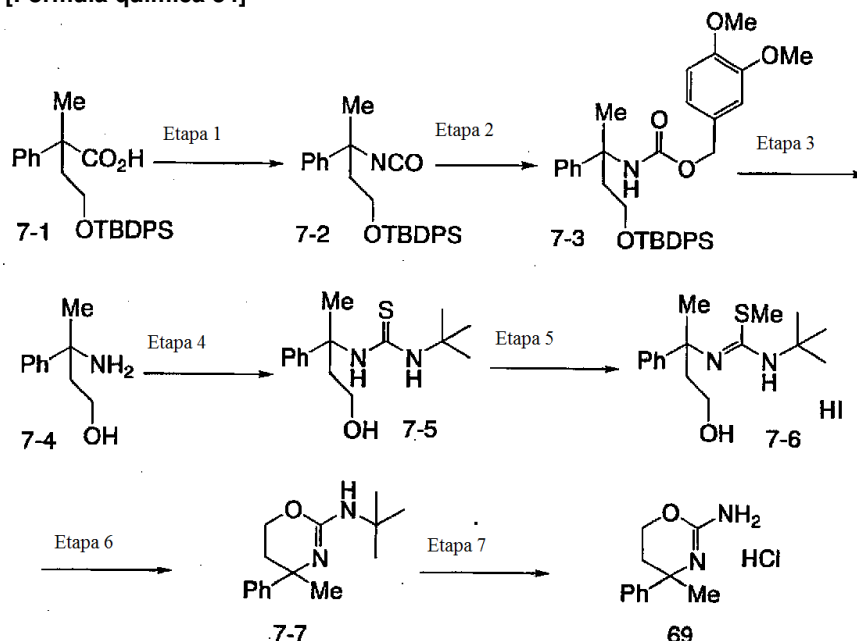
- 30 Al compuesto (6-3) (0,22 g) se le añadió ácido clorhídrico conc. (3 ml), después la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo y después el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en agua para proporcionar el compuesto (783) (0,13 g).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 1,44 (3H, a), 1,78 (1H, dt, $J = 12,4, 4,2$ Hz), 2,12 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 2,51-2,52 (1H, m), 2,96 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 6,12 (1H, a), 6,66 (1H, a), 7,21-7,24 (1H, m), 7,32-7,37 (4H, m).

[Ejemplo 7]

La síntesis del compuesto 69 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 54]



Etapa 1

5

Una solución del compuesto (7-1) (1,93 g), difenilfosforilazida (1,60 g) y trietilamina (0,59 g) en tolueno (20 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas y se añadió agua, y después la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-2) (1,69 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,00 (9H, s), 1,72 (3H, s), 2,17-2,22 (2H, m), 3,40-3,58 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 7,20-7,42 (10H, m), 7,58 7,63 (5H, m).

Etapa 2

15 El compuesto (7-2) (1,68 g) se disolvió en tolueno (9 ml) y se añadió 3,4-dimetoxibencilalcohol (0,79 g), la mezcla se sometió a reflujo durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, después la mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-3) (2,09 g).

20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,03 (9H, s), 1,87 (3H, s), 2,04 (2H, m), 3,48 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,62 (3H, s), 3,65 (3H, s), 4,95 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,03 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,80-7,09 (3H, m), 7,22-7,42 (10H, m), 7,56-7,64 (5H, m).

Etapa 3

25 El compuesto (7-3) (2,09 g) se disolvió en 1,4-dioxano (15 ml) y se añadió una solución 4 mol/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (15 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y una solución 1 mol/l de hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano, después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-4) (0,45 g).

30 RMN ¹H (CDCl₃): 1,57 (3H, s), 1,07-1,98 (2H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,72-3,86 (1H, m), 7,23-7,45 (15H, m).

Etapa 4

35 El compuesto (7-4) (0,44 g) se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml) y se añadieron t-butilisotiocianato (0,41 g) y diisopropiletilamina (0,46 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días, se añadió agua y se extrajo con diclorometano, después la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-5) (0,17 g).

40 RMN ¹H (CDCl₃): 1,79 (3H, s), 1,82-2,20 (2H, m), 3,71-3,81 (2H, m), 5,09 (1H, a), 7,30-7,52 (5H, m).

Etapa 5

El compuesto (7-5) (0,17 g) se disolvió en tetrahidrofurano (3,4 ml), después se añadió yoduro de metilo (0,11 g) a

temperatura ambiente con agitación. La mezcla se agitó durante 23 horas, el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (7-6) (0,28 g) en forma de un producto en bruto.

Etapa 6

El compuesto (7-6) (0,28 g) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), después se añadieron trietilamina (74 mg) y óxido de plata (0,34 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después los materiales insolubles se retiraron por filtración y después el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (7-7) (0,14 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 1,36 (9H, s), 1,49 (3H, s), 1,96-2,09 (2H, m), 2,77-3,83 (1H, m), 4,05-4,10 (1H, m), 7,19 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,31 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 7,3$ Hz).

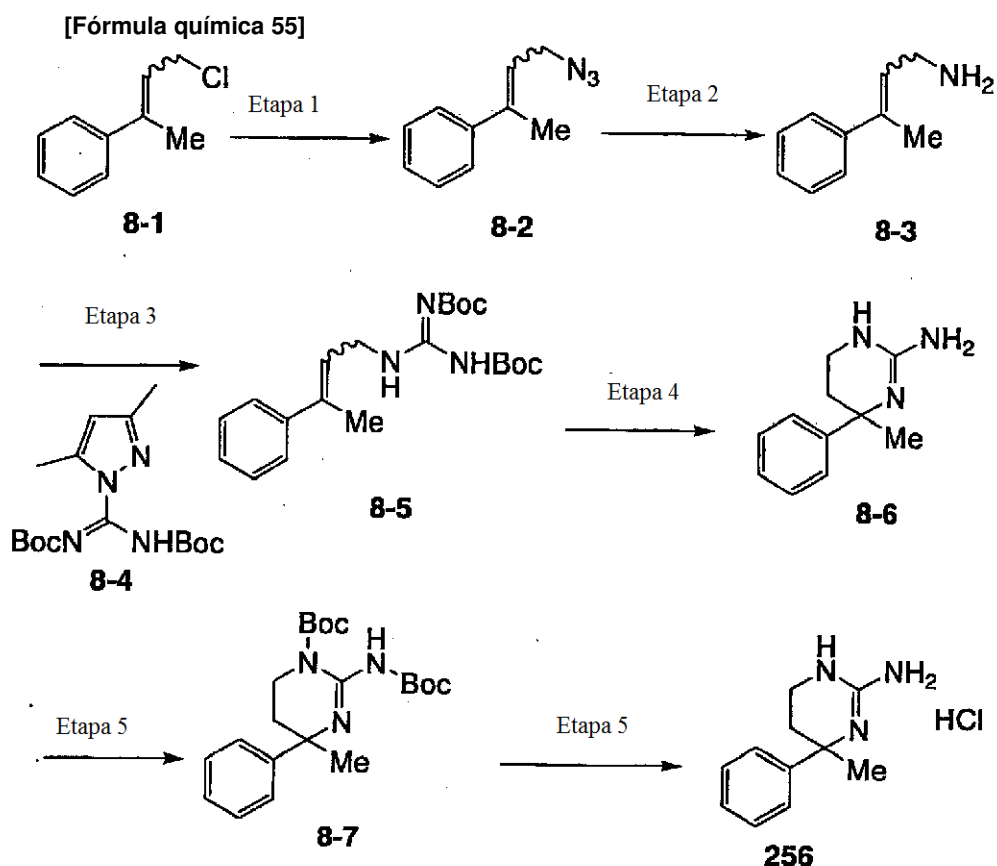
Etapa 7

Al compuesto (7-7) (0,12 g) se le añadió ácido clorhídrico conc. (9 ml), después se agitó durante 1 hora a reflujo y después el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-agua para proporcionar el compuesto (69) (0,10 g).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 1,65 (3H, s), 2,28-2,35 (1H, m), 2,39-2,44 (1H, m), 3,97 (1H, dt, $J = 7,8, 3,0$ Hz), 4,53 (1H, dt, $J = 7,8, 3,0$ Hz), 7,32-7,44 (5H, m), 8,44 (2H, a), 10,33 (1H, s).

[Ejemplo 8]

La síntesis del compuesto 256 (Compuesto de referencia)



Etapa 1

El compuesto (8-1) (4890 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (100 ml), después se añadió azida sódica (5720 mg) a temperatura ambiente con agitación y la solución se calentó a 80 °C, y se agitó durante 12 horas. Después de la consumición del compuesto (8-1) (comprobado por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadieron éter dietílico agua, y después la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (8-2) (4940 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 2

A la suspensión de hidruro de litio y aluminio (1080 mg) en tetrahidrofurano (90 ml), en una atmósfera de nitrógeno en refrigeración con un baño de hielo-agua, se le añadieron el compuesto (8-2) (4940 mg) en tetrahidrofurano (15 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Después de la consumición del compuesto (8-2) (comprobado por TLC), se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con un baño de hielo-agua, después se agitó durante un rato. El gel que se generó se retiró con filtración y el licor madre se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (8-3) (4219,1 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 3

El compuesto (8-3) (800 mg) se disolvió en acetonitrilo (16 ml), se añadió el compuesto (8-4) (1840 mg) con agitación a temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas. Después de la consumición del compuesto (8-3) (comprobado por TLC), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (8-5) (1550,7 mg).

8-5-(Z): RMN ^1H (CDCl_3 , 270 MHz): 1,49 (18H, s), 2,06 (3H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,91-4,00 (2H, m), 5,54 (1H, td, $J = 7,1, 1,4$ Hz), 7,12-7,41 (5H, m), 8,17-8,25 (1H, m), 11,47 (1H, s)

8-5-(E): RMN ^1H (CDCl_3 , 270 MHz): 1,49 (9H, s), 1,52 (9H, s), 2,09 (3H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,24 (2H, dd, $J = 6,6, 5,3$ Hz), 5,80 (1H, td, $J = 6,6, 1,5$ Hz), 7,21-7,48 (5H, m), 8,28-8,38 (1H, m), 11,51 (1H, s)

Etapa 4

El compuesto (8-5) (474,1 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (4,5 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Después de la consumición del compuesto (8-5) (comprobado por RMN), la mezcla de reacción se vertió en una solución 1 mol/l de hidróxido sódico con sobrenadante de hielo para neutralizarla, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (8-6) (326,4 mg) en forma de un producto en bruto.

Etapa 5

El compuesto (8-6) (326,4 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (2,4 ml), hidróxido sódico (195 mg) y se añadieron sucesivamente agua (1,2 ml), después se añadió dicarbonato de di-t-butilo (0,84 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas, después de comprobar la consumición del compuesto (8-6) por CL-EM. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (8-7) (113,6 mg).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,46 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,64 (3H, s), 2,06 (1H, ddd, $J = 13,4, 11,4, 5,0$ Hz), 2,27 (1H, dt, $J = 13,4, 4,6$ Hz), 3,15 (1H, ddd, $J = 12,9, 11,3, 4,6$ Hz), 3,70 (1H, dt, $J = 12,9, 4,7$ Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,33-7,38 (4H, m)

Etapa 6

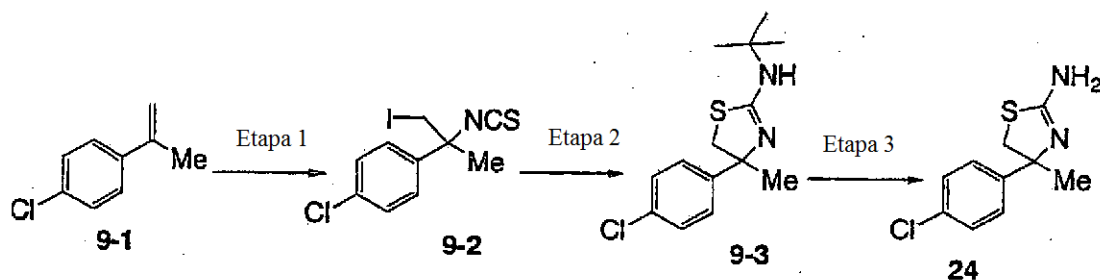
El compuesto (8-7) (110 mg) se disolvió en una solución 4 mol/l de ácido clorhídrico-1,4-dioxano (1 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días, después de comprobar la consumición del compuesto (8-7) por CL-EM, y se añadieron éter dietílico y agua a temperatura ambiente. Después de separación de la fase de éter dietílico, la fase de agua se evaporó a presión reducida. Al residuo obtenido, se le añadió metanol, después el cristal generado se filtró. El metanol en el líquido madre se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto (256) (69 mg).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 1,57 (3H, s), 1,87-1,96 (1H, m), 2,30 (1H, dt, $J = 13,6, 3,8$ Hz), 2,60 (1H, td, $J = 12,0, 3,7$ Hz), 3,25 (1H, ddd, $J = 12,8, 8,2, 4,4$ Hz), 6,93 (2H, s), 7,27-7,44 (5H, m), 7,94 (1H, s), 8,63 (1H, s)

[Ejemplo 9]

La síntesis del compuesto 24

[Fórmula química 56]



Etapa 1

El compuesto (9-1) (0,39 g) se disolvió en cloroformo (20 ml), se añadieron yodo (1,53 g), tiocianato potásico (1,25 g), cantidad catalítica de cloruro de tetrabutilamonio, y se añadieron agua (1 ml) a temperatura ambiente, después se agitaron durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una solución al 10 % de tiosulfato sódico y agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (9-2) (0,56 g).

Etapa 2

A una solución del compuesto (9-2) (0,56 g) en tetrahidrofurano (10 ml), se le añadió t-butilamina (0,24 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (9-3) (190 mg).

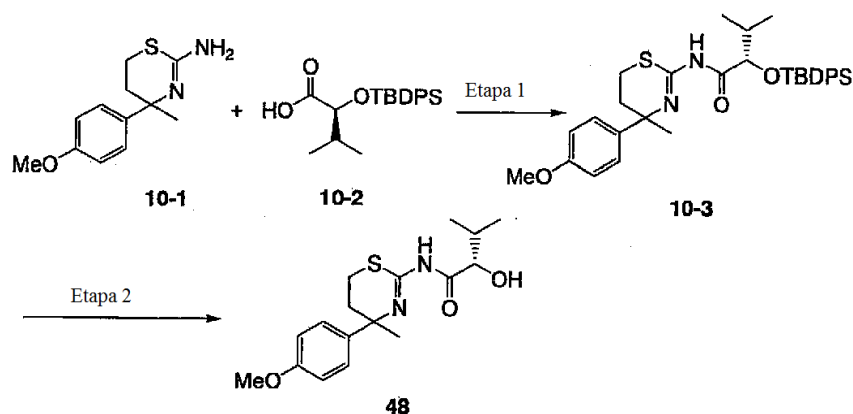
Etapa 3

Al compuesto (9-3) (190 mg), se le añadió ácido clorhídrico conc. (3 ml), después se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió hidróxido sódico 6 mol/l para neutralizar, la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, después se cristalizó en diclorometano/n-hexano para proporcionar el compuesto (24) (110 mg).

[Ejemplo 10]

La síntesis del compuesto 48 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 57]



Etapa 1

El compuesto (10-1) (79,6 mg) y (10-2) (120 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml), después se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (54,6 mg) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0,063 ml), después la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, tras la consumición del compuesto (10-1), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (10-3) (110,2 mg) en forma de un producto en bruto de diastereómero.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,78-1,00 (6H, m), 1,14 (9/2H, s), 1,16 (9/2H, s), 1,52 (3/2H, s), 1,54 (3/2H, s), 1,86-2,28 (3H, m), 2,56-2,89 (2H, m), 3,80 (3/2H, s), 3,81 (3/2H, s), 4,04-4,14 (1H, m), 6,80-6,91 (2H, m), 7,08-7,22 (2H, m), 7,30-7,51 (6H, m), 7,61-7,76 (4H, m)

Etapa 2

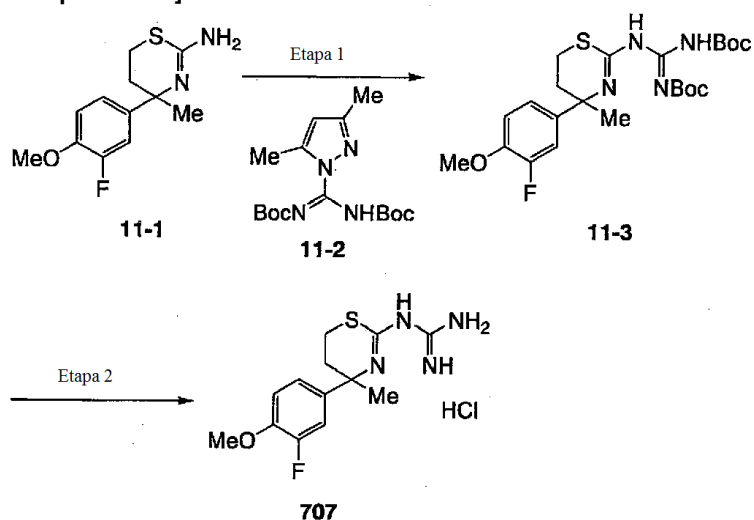
El compuesto (10-3) (100 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 mol/l en tetrahidrofurano (0,18 ml) a 0 °C con agitación, después la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. Después de la consumición del compuesto (10-3), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (48) (40,7 mg) en forma de una mezcla de diastereómeros.

RMN ^1H (CDCl_3): 0,80-0,90 (3H, m), 1,01-1,12 (3H, m), 1,70 (3H, m), 2,02-2,31 (2H, m), 2,39-2,55 (1H, m), 2,61-2,90 (2H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 3,81 (3H, m), 3,96-4,08 (1H, m), 6,87-6,96 (2H, m), 7,13-7,22 (2H, m)

[Ejemplo 11]

La síntesis del compuesto 707 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 58]



Etapa 1

El compuesto (11-1) (150 mg) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), después, el compuesto (11-2) (219,6 mg) a temperatura ambiente con agitación, y después la mezcla de reacción se calentó a 60 °C, y se agitó durante 25 horas. El compuesto (11-1) se mantuvo (comprobado por TLC). El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, después, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (11-1) (211,4 mg).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,46 (9H, a), 1,50 (9H, s), 1,57 (3H, s), 1,90 (1H, ddd, J = 13,7, 10,0, 3,8 Hz), 2,11 (1H, ddd, J = 13,7, 6,5, 3,7 Hz), 2,68-2,76 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,88 (3H, s), 6,91 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 13,0, 2,2 Hz), 10,14 (1H, s), 13,93 (1H, s)

Etapa 2

El compuesto (11-3) (210 mg) se disolvió en ácido clorhídrico 4 mol/l en 1,4-dioxano (4 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua, después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 67 horas. Después de la consumición del compuesto (11-3) (comprobado por CL/EM), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol-éter dietílico y el cristal se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto (707) (140,2 mg).

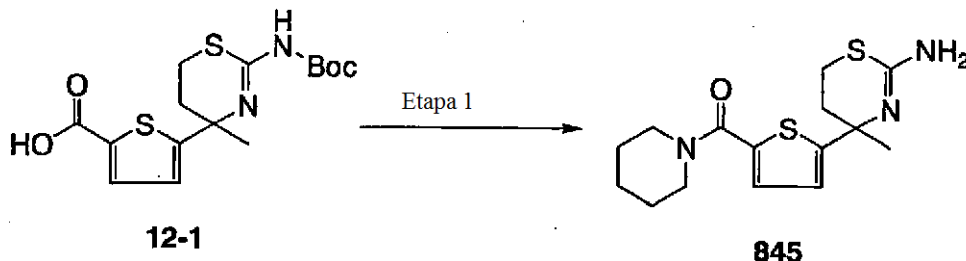
RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): 1,56 (3H, s), 1,90-2,01 (1H, m), 2,43-2,62 (2H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,84 (3H, s),

7,10-7,27 (3H, m), 7,76 (3H, s a), 8,26 (1H, s a), 9,42 (1H, s)

[Ejemplo 12]

5 La síntesis del compuesto 845 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 59]



10 Etapa 1

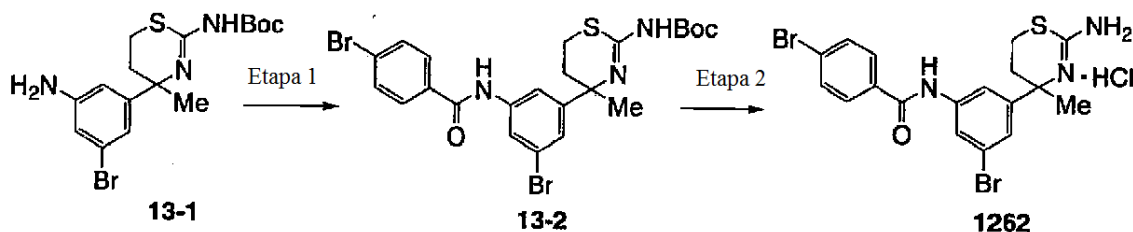
El compuesto (12-1) (50 mg) y piperidina (17,9 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml), después se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazo-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (79,8 mg), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después de la consumición del compuesto (12-1), el disolvente se evaporó a presión reducida con calentamiento. Al residuo obtenido, se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato potásico se añadió y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (845) (30,7 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) - 1,60 (3H, s), 1,51-1,82 (6H, m), 1,87-1,98 (1H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,64-3,68 (4H, m), 6,73 (1H, d, J = 4,05 Hz), 7,14 (1H, d, J = 4,05 Hz)

[Ejemplo 13]

La síntesis del compuesto 1262 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 60]



Etapa 1

El compuesto (13-1) (50,0 mg) se disolvió en tetrahydrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron trietilamina (19 µl) y cloruro de 4-bromobenzoilo (30,1 mg) en refrigeración con un baño de hielo-agua, y se agitó durante 40 minutos. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida, y después el residuo en bruto obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con una solución saturada de carbonato ácido sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El cristal generado se disolvió por filtración para proporcionar el compuesto (13-2) (57,2 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,48 (9H, s), 1,68 (3H, s), 2,08 (1H, m), 2,44 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,76 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, a)

Etapa 2

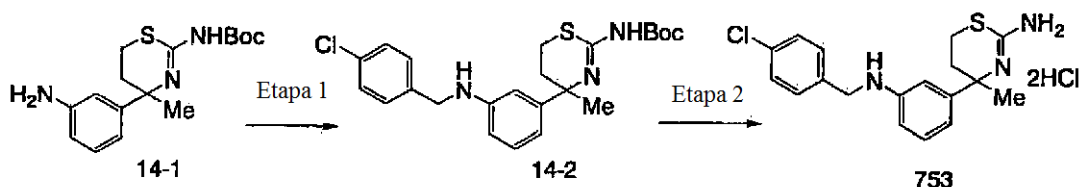
El compuesto (13-2) (62,3 mg) se disolvió en ácido clorhídrico 4 mol/l-1,4-dioxano y se agitó durante 24 horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/éter dietílico para proporcionar el compuesto (1262) (44,7 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,67 (3H, s), 2,10 (1H, m), 2,50-2,61 (3H, m), 7,33 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, s), 10,6 (1H, s)

[Ejemplo 14]

La síntesis del compuesto 753 (Compuesto de referencia)

5 **[Fórmula química 61]**



10 **Etapa 1**

El compuesto (14-1) (46 mg) se disolvió en diclorometano (2 ml), después se añadieron 4-clorobenzaldehído (20 mg) y ácido acético (17 mg) a temperatura ambiente, después se agitó durante 20 minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (45 mg) en refrigeración con un baño de hielo-agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, después se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (14-2) (52 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,50 (9H, s), 1,64 (3H, s), 2,02-2,10 (1H, m), 2,40 (1H, dt, J = 14,0, 4,1 Hz), 2,62-2,74 (2H, m), 4,30 (2H, s), 6,49 (1H, ddd, J = 7,8, 2,0, 0,8 Hz), 6,52 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,60 (1H, ddd, J = 7,8, 2,0, 0,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,18-7,33 (4H, m).

20 **Etapa 2**

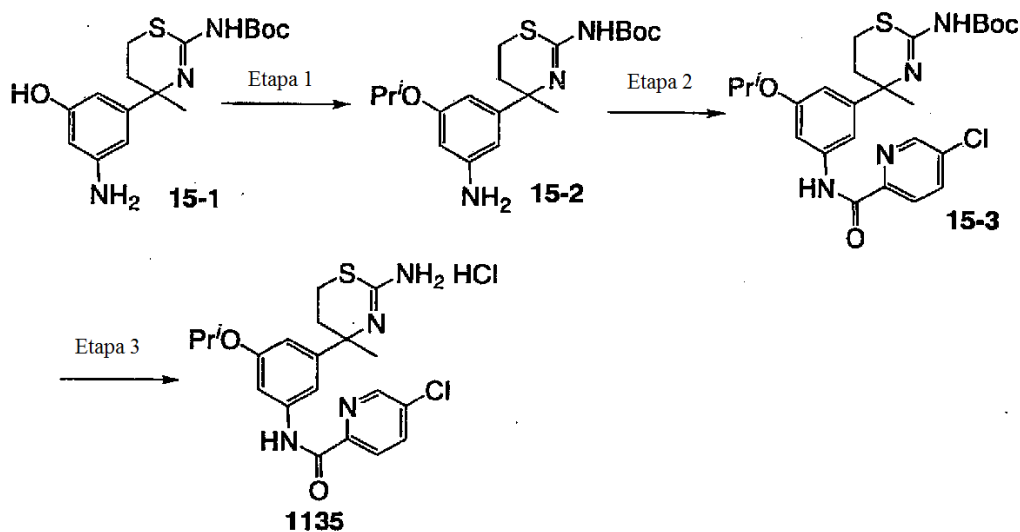
Al compuesto (14-2) (52 mg), se le añadió una solución 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, y después el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/éter dietílico para proporcionar el compuesto (753) (42 mg).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,58 (3H, s), 2,00 (1H, ddd, J = 14,3, 11,3, 3,3 Hz), 2,49-2,57 (2H, m), 3,07 (1H, dt, J = 12,7, 3,3 Hz), 4,27 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51-6,53 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,37 (4H, s), 8,80 (2H, a).

[Ejemplo 15]

La síntesis del compuesto 1135 (Compuesto de referencia)

30 **[Fórmula química 62]**



35 **Etapa 1**

A una solución del compuesto (15-1) (101 mg), 2-propanol (56 µl) y trifetilfosfina (189 mg) en tetrahidrofurano (2 ml), se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/l) en tolueno (328 µl), después se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la consumición del compuesto (15-1), el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el

compuesto (15-2) (280 mg) en forma de una mezcla de óxido detrifenilfosfina y hidrazodicarboxilato de dietilo.

Etapa 2

- 5 A la suspensión de ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico (47 mg) en tolueno (1 ml), se le añadieron N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de tionilo (91 μ l), y se agitaron a 100 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, después, el residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml), después se añadieron gota a gota la mezcla del compuesto (15-2) (280 mg) y piridina (194 μ l) en tetrahidrofurano (0,5 ml) a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después de la consumición del compuesto (15-2), se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (15-3) (68 mg) en forma de una mezcla de hidrazodicarboxilato de dietilo.

Etapa 3

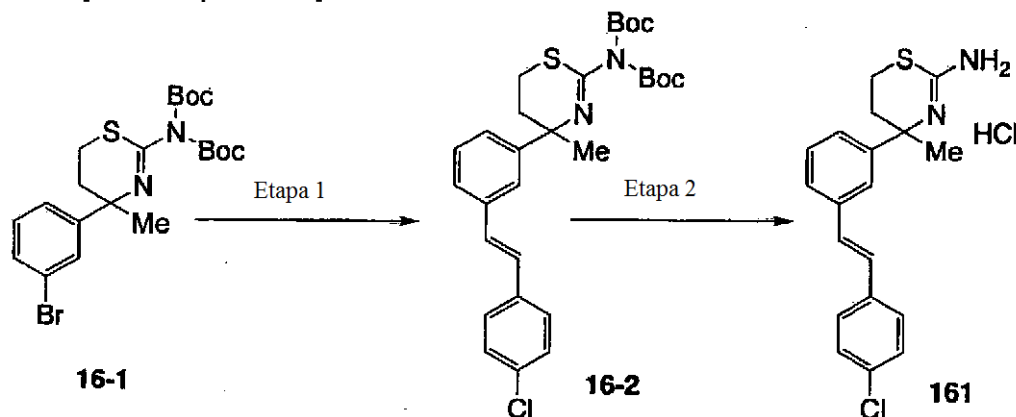
- 15 Al compuesto (15-3) (68 mg) en forma de una mezcla de hidrazodicarboxilato de dietilo, se le añadió una solución 4 mol/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (1 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la consumición del compuesto (44), el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en 2-propanol/éter dietílico para proporcionar el compuesto (1135) (36 mg).

- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,31 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,65 (3H, s), 2,04-2,11 (1H, m), 2,50-2,64 (2H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 4,61 (1H, sept., J = 6,4 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,48 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,4, 0,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,79 (1H, dd, J = 2,4, 0,8 Hz), 10,33 (1H, s), 10,72 (1H, s).

25 [Ejemplo 16]

La síntesis del compuesto 161 (Compuesto de referencia)

[Fórmula química 63]



30

Etapa 1

- 35 El compuesto (16-1) (200 mg), acetato de paladio (4,7 mg) y tri-(o-tolil)fosfina (12,5 mg), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron n-butilamina (0,196 ml) y p-cloroestireno (0,074 ml) a temperatura ambiente con agitación, después la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante 3 horas. Después de la consumición del compuesto (16-1) (comprobado por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (16-2) (213,1 mg).

- 40 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,54 (18H, s), 1,64 (3H, s), 1,96 (1H, ddd, J = 13,7, 9,1, 4,0 Hz) 2,10 (1H, ddd, J = 13,7, 8,1, 3,4 Hz) 2,86 (1H, ddd, J = 12,3, 9,1, 3,4 Hz), 3,03 (1H, ddd, J = 12,3, 8,1, 4,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 16,4 Hz) 7,15 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,27-7,40 (5H, m) 7,44 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, s)

45

Etapa 2

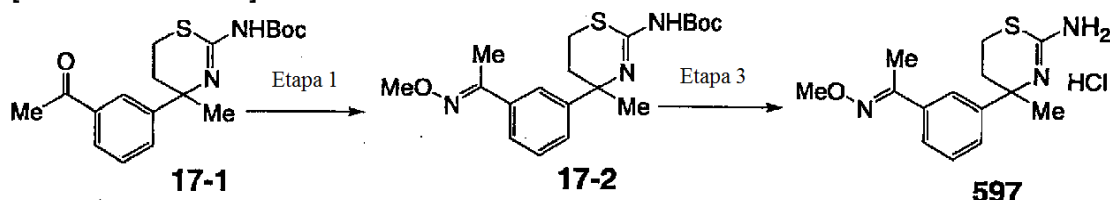
- 50 El compuesto (16-2) (213 mg) se disolvió en ácido clorhídrico 4 mol/l en 1,4-dioxano (5 ml) en refrigeración con un baño de hielo-agua, después la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 63 horas. Después de la consumición del compuesto (16-2) (comprobado por CL/EM), la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico. El cristal generado se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto (161) (108,6 mg).

RMN ^1H (CDMSO- d_6 , 400 MHz): 1,69 (3H, s), 2,08-2,18 (1H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 7,23 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 17,0$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,46 (1H, t, 7,6 Hz), 7,59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,61-7,64 (1H, m), 7,64 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,53-9,50 (2H, a), 10,67 (1H, s a)

5 [Ejemplo 17]

La síntesis del compuesto 597 (Compuesto de referencia)

[Fórmula Química 64]



Etapa 1

La solución del compuesto (17-1) (135 mg), clorhidrato de O-metilhidroxilamina (39 mg) y acetato potásico (27 mg) en metanol (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se añadió agua. La mezcla se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto (17-2) (110 mg).

RMN ^1H (CDCl $_3$): 1,51 (9H, s), 1,70 (3H, s), 2,14 (1H, ddd, $J = 14,4, 11,4, 3,4$ Hz), 2,22 (3H, s), 2,48 (1H, m), 2,65 (1H, dt, $J = 12,6, 11,4$ Hz), 2,78 (1H, ddd, $J = 12,6, 5,6, 3,4$ Hz), 4,00 (3H, s), 7,30 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,54-7,57 (2H, m).

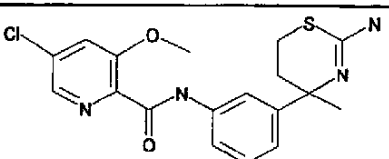
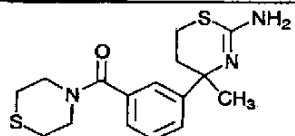
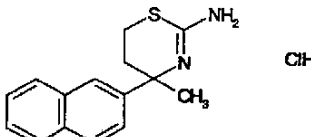
Etapa 2

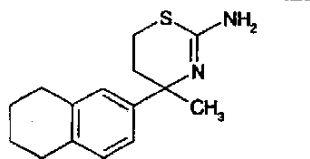
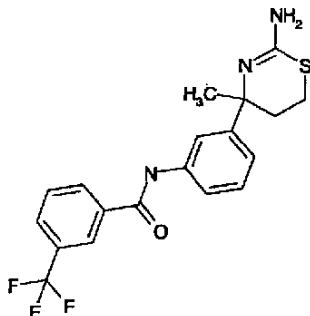
Al compuesto (17-2) (110 mg), se le añadió ácido clorhídrico 4 mol/l en 1,4-dioxano (4,5 ml) y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, después el disolvente de reacción se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/éter dietílico para proporcionar el compuesto (597) (65 mg).

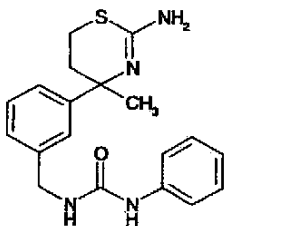
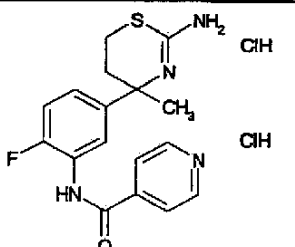
RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,67 (3H, s), 2,08-2,15 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,56-2,64 (2H, m), 3,14-3,17 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,37 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

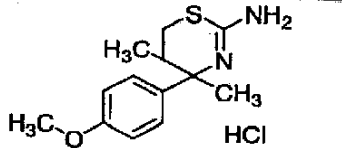
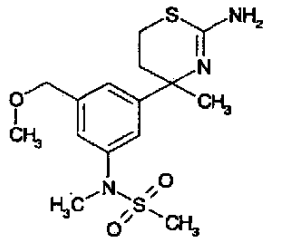
Los otros compuestos se sintetizaron de la misma manera. Las fórmulas estructurales y las constantes físicas se muestran a continuación.

[Tabla 1]

Compuesto Nº	Estructura química
1	
2	
3	

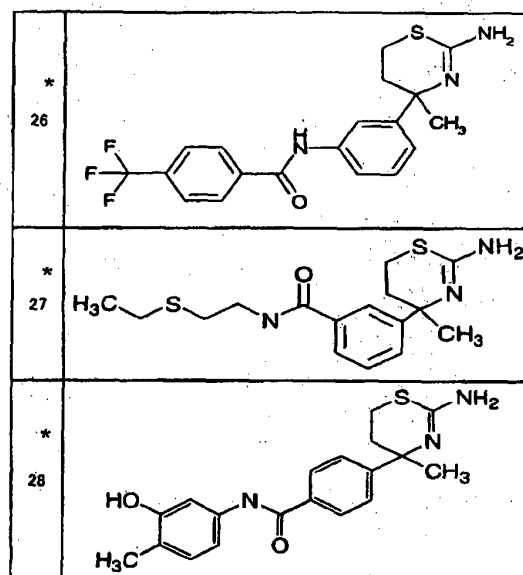
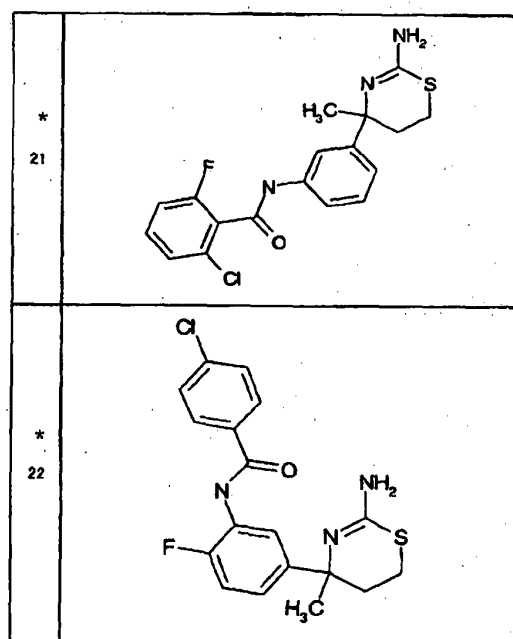
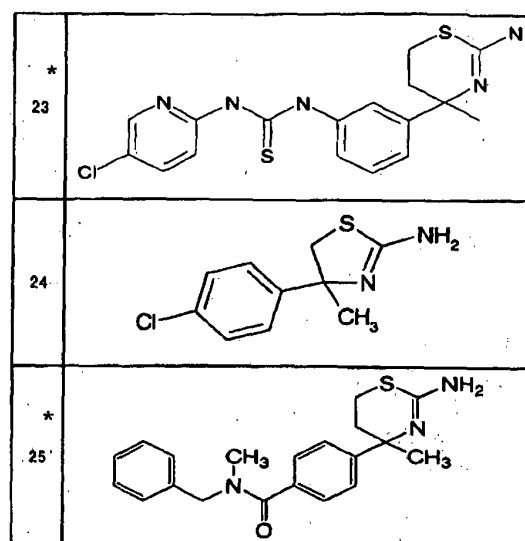
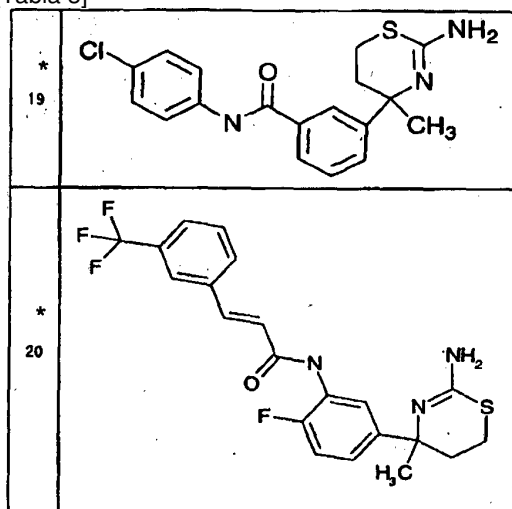
6	
7	

4	
5	

8	
9	

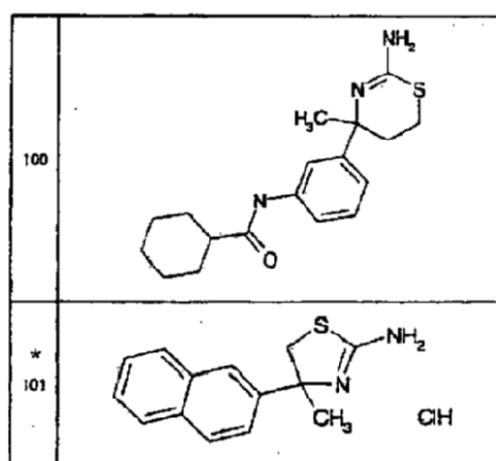
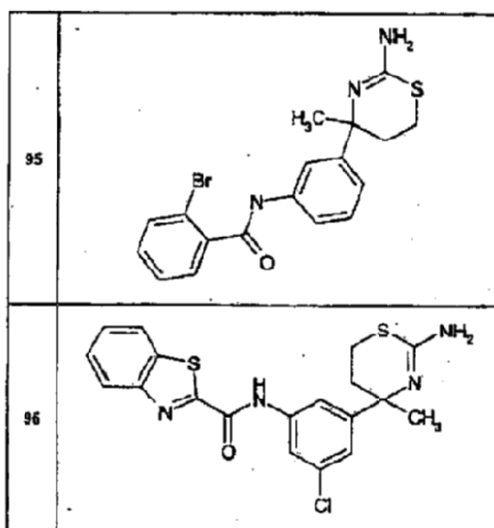
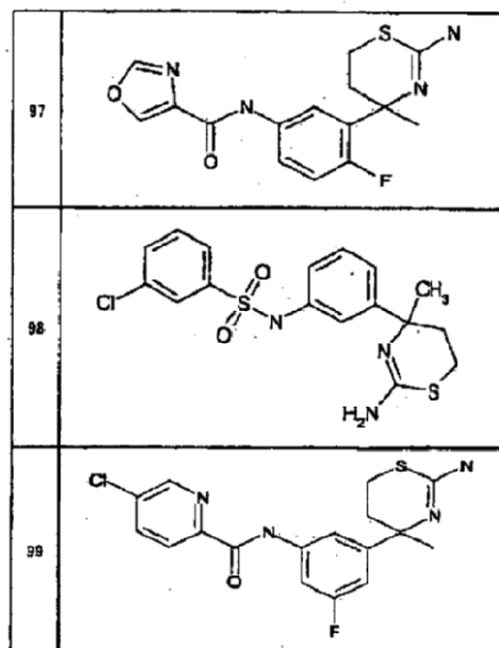
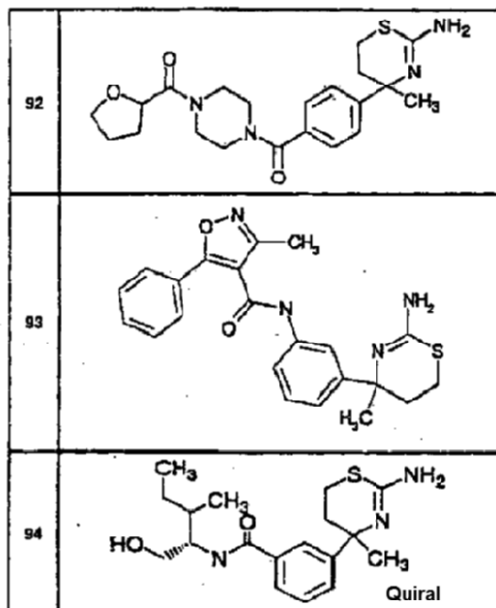
* Compuesto de referencia

[Tabla 3]



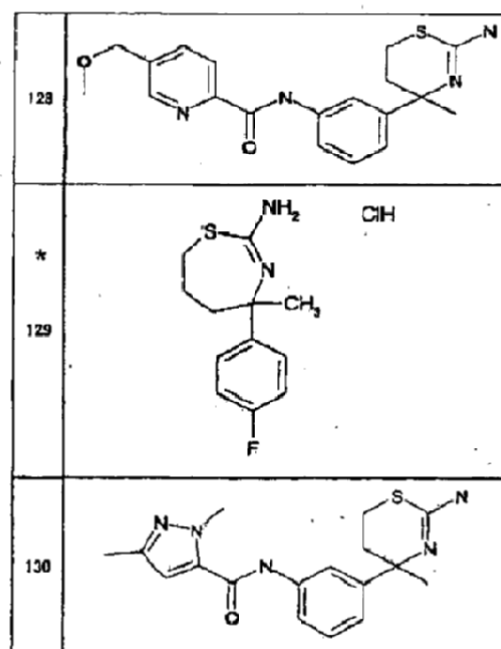
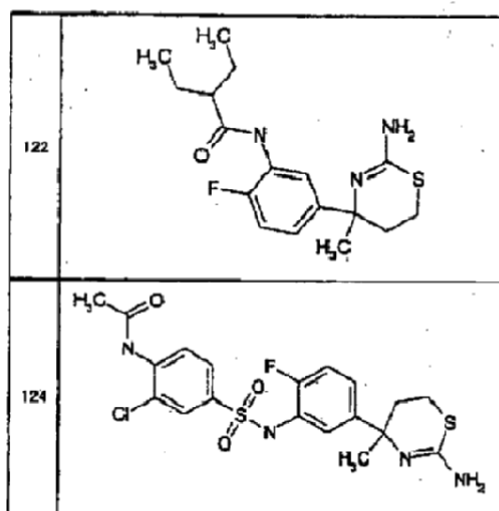
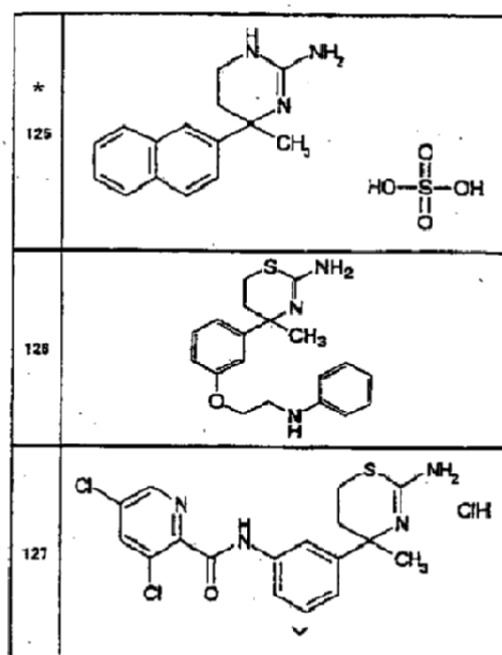
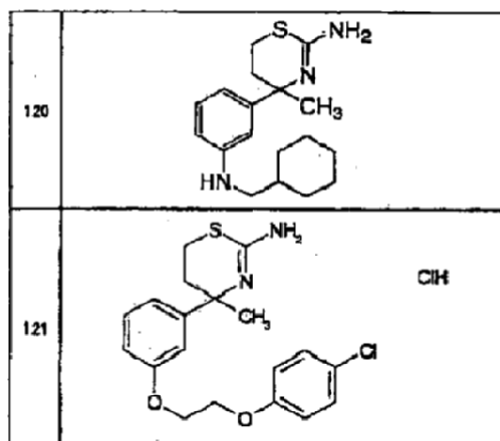
* Compuesto de referencia

[Tabla 11]



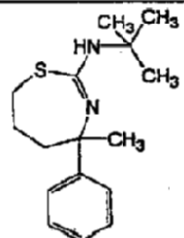
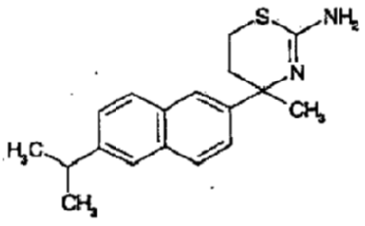
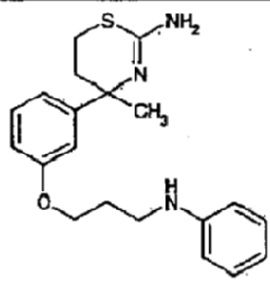
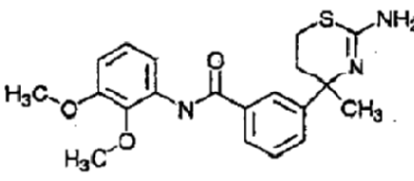
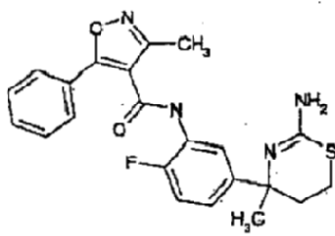
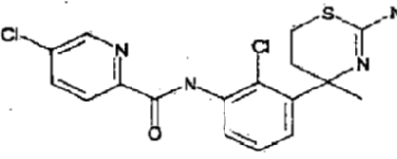
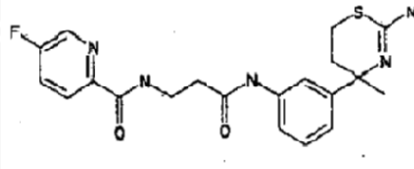
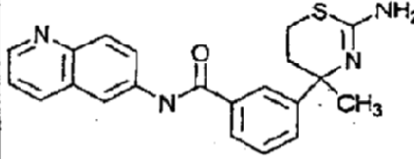
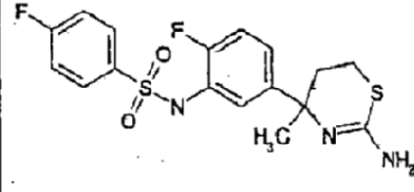
* *Compuesto de referencia*

[Tabla 14]



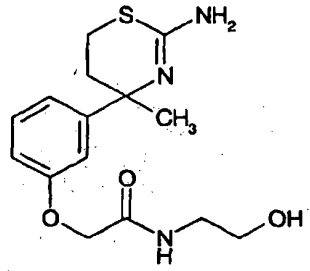
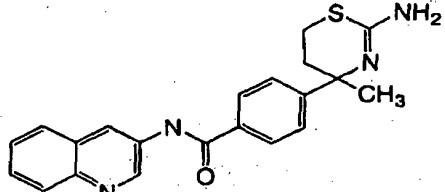
* Compuesto de referencia

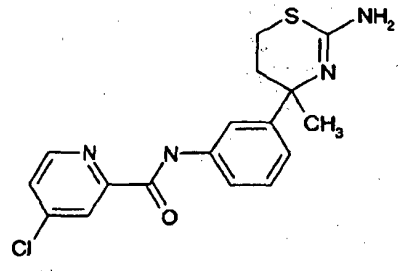
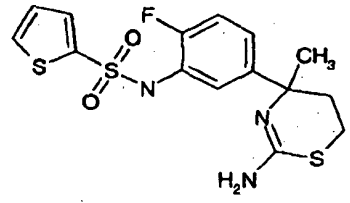
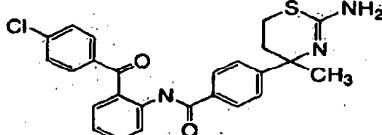
[Tabla 85]

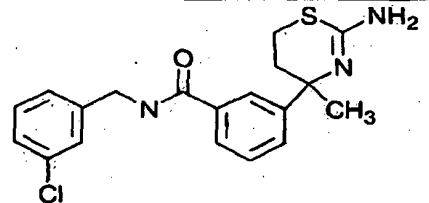
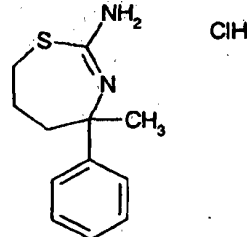
* 810	
811	
814	
815	
812	
813	
816	
817	
818	

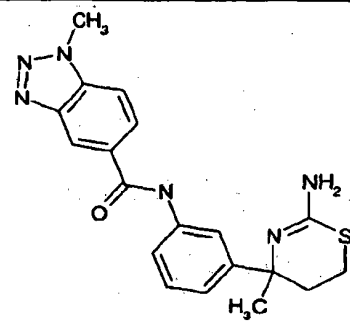
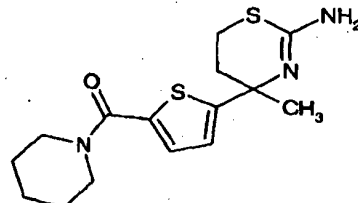
* Compuesto de referencia

[Tabla 88]

* 837	
* 838	

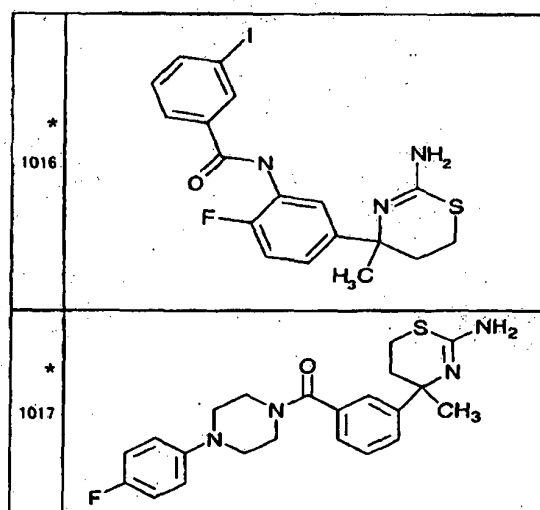
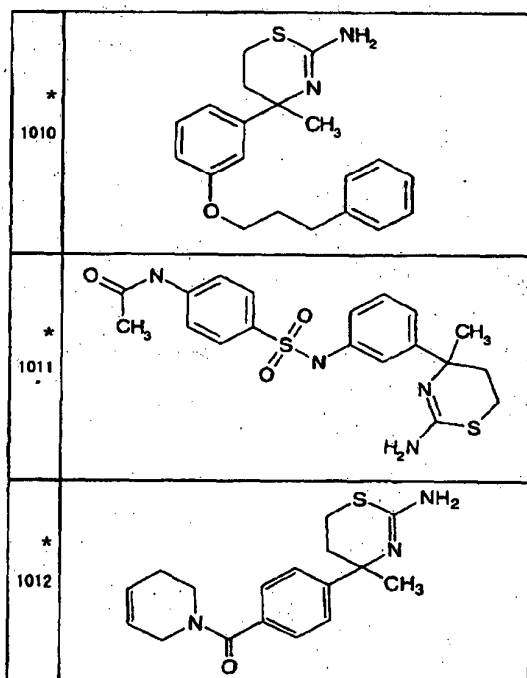
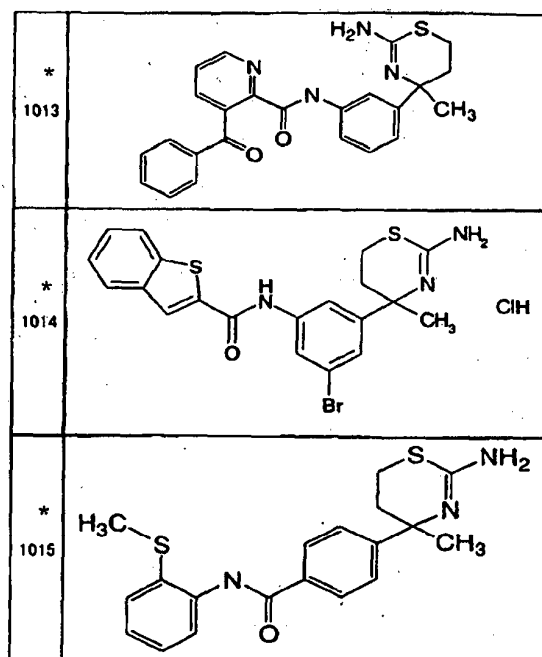
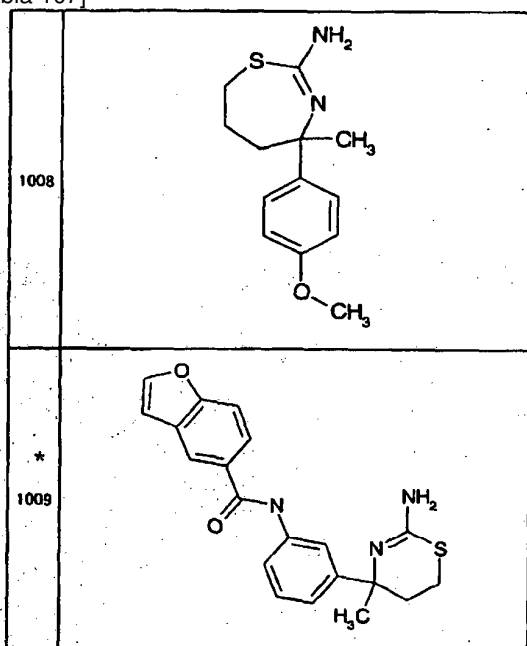
* 841	
* 842	
* 843	

* 839	
840	

* 844	
* 845	

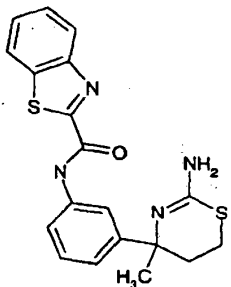
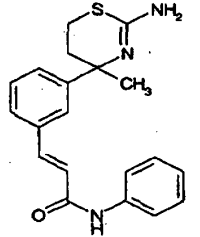
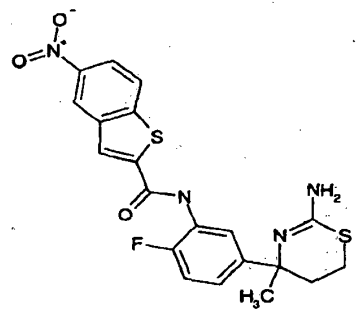
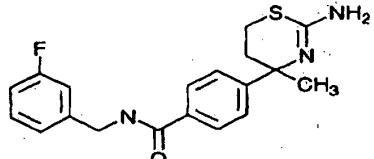
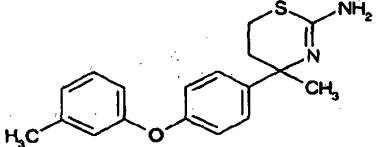
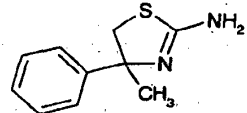
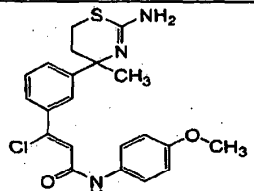
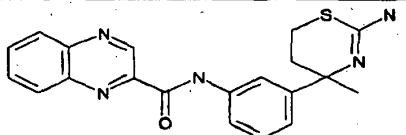
* Compuesto de referencia

[Tabla 107]



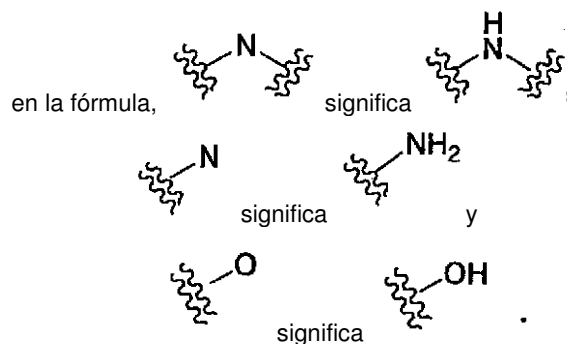
* Compuesto de referencia

[Tabla 118]

* 1108	
* 1109	
* 1112	
* 1113	
* 1110	
* 1111	
* 1114	
* 1115	

* Compuesto de referencia

[Fórmula química 65]



[Tabla 136]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
1				213,4 305,3
3	285 (dec.)			
4	amorfo			219
5				215,262
6	147-148			
8	214-217			
9	aceite			220
18	181-183			
23				213,4 272,2 305,3
24	116-117			
26	182 - 184			
30				267,4
33				253,3 305,3
37	amorfo			219, 275
38	240-244 (dec.)			
39				285,2
42	187-188			
43				218,1 275,7
48				230 275
57	197-198			
58	234-240			
62	198-201			
69	194-195			
71				216,9 268,6
73	266-269			
77		d en d20-DMSO:1,67(3H, s), 2,13-2,06(1H, m), 2,63-2,55(2H, m), 3,16-3,13(4H, m), 3,65-3,63(2H, m), 4,76-4,73(2H, m), 7,15-7,08(2H, m), 7,30 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,35 (1H, s), 7,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,73 (1H, s a), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 10,52 (1H, s)		422,543
78		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,76 (3H, s), 2,02 (1H, s), 2,58 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,78 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,80 (3H, d, J = 13,1 Hz), 4,54 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,55-6,57 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,22 (2H, td, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz).	365[M+1]	
80				220,4 280,4

[Tabla 137]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
85	147-148	1,54(3H, s), 1,75-1,86(1H, m), 2,08-2,18(1H, m), 2,33 (3H, s), 2,63-2,74(1H, m), 2,81-2,90(1H, m), 4,36 (2H, a), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz) (disolvente: CDCl ₃)		
86	141-142			
			372[M+1]	201
91			296	206
				216
96				309
97		d en d ₁₃ -DMSO:1,64(3H, s), 2,03-1,97(1H, m), 2,63-2,57(2H, m), 3,28-3,25(1H, m), 7,22 (1H, q, J = 12,4, 9,0 Hz), 7,82-7,77(2H, m), 8,60 (1H, s), 8,79 (1H, s), 10,37 (1H, s).		
99	221-224			
101	264-265			
104	amorfo			229, 280
113		1,58 (s, 3H), 1,88 (ddd, J = 14,1, 10,9, 3,7 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 14,1, 5,9, 3,5 Hz, 1H), 2,73 (ddd, J = 12,3, 10,9, 3,5 Hz, 1H), 2,88 (ddd, J = 12,3, 5,9, 3,7 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 8,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,43 (s, 1H) (disolvente:CDCl ₃)		
114				214,5 306,5
115		d en d ₆ -DMSO:1,47(3H, s), 1,80-1,74(1H, m), 2,22-2,18(1H, m), 2,60-2,55(1H, m), 2,96-2,93(1H, m), 6,14 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,09-7,04(2H, m), 7,63-7,61 (1H, m), 7,68-7,66(1H, m), 9,85 (1H, s), 11,63 (1H, s a)		
120	amorfo			213
121	166-167			
125	>300			
126	amorfo			229, 271
127	280-285			
128	159-163			
129	219-222			
130	128-131	1,56 (3H, s), 1,83-1,93 (1H, m), 2,16 (1H, dc, J = 13,85, 3,41 Hz), 2,29 (3H, s), 2,72-2,77 (1H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 4,13 (3H, s), 6,42 (1H, s), 7,10-7,14 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 7,91 Hz), 7,37-7,38 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m). (disolvente: CDCl ₃)	344[M+1]	
132	147-150			
134				228,5

[Tabla 138]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
139	287-290	1,77 (s, 3H), 2,10 (ddd, J = 14,0, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,64-2,70 (4H, m), 2,76 (td, J = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 2,90 (dt, J = 12,8, 3,6 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,32 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 9,14 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H) (disolvente: CDCl ₃ +CD ₃ OD)		

141		d en d17-DMSO:1,41 (3H, s), 1,75-1,70(1H, m), 2,03-1,99(1H, m), 2,62-2,56(1H, m), 2,94-2,89(1H, m), 3,89 (3H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,66-7,63(3H, m), 8,45-8,44(1H, m), 9,90 (1H, s)		
148			362[M+1] 286	200 208 212 218 262
149	143-145			
157		d en d6-DMSO : 1,20 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3H, s), 1,65-1,77(1H, m), 1,96-2,07(1H, m), 2,55-2,63(1H, m), 2,85-2,95(1H, m), 4,04-4,16(1 H, m), 5,79 (2H, bs), 7,07 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,72-7,78(3H, m), 7,93 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,96 (1H, s).		
159	amorfo			285
161	247-251			
163	amorfo			
164	91-96	1,68(s, 3H), 2,07-2,15(m, 1H), 3,13-3,20(m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90-7,94(m, 2H), 8,83 (s a, 1H), 8,96 (s a, 1H), 9,31 (s a, 1H), 10,36 (s, 1H), 10,86 (s, 1H)		
165	246-248			
166	amorfo			220, 275
176	amorfo			217, 278
178	224-225			
181				261,5
189				259
193	266-268			
196				212
202	117-118	0,85(3H, t, J = 7,3 Hz), 1,02-1,19(1H, m), 1,34-1,54(1H, m), 1,72-1,89(3H, m), 2,04-2,15(1H, m), 2,61-2,82(2H, m), 3,80 (3H, s), 4,32 (2H, a), 6,85 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz) (disolvente: CDCl ₃)		

[Tabla 139]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
204	205-208	1,64 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,95 (ddd, J = 14,0, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,45 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 12,4, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J = 12,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 8,03 (ddd, J = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 2H), 9,75 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
213	aceite			216,272
214				212,2 292,3 356,5
216				242,7
220	191-193		363[M+3] 361[M+1] 287 285	
224	aceite	1,58(3H, s), 1,87 (1H, ddd, J = 13,9, 10,5, 3,7), 2,13 (1H, ddd, J = 13,9, 6,3, 3,7), 2,25 (3H, s), 2,68 (1H, ddd, J = 12,1, 10,5, 6,2), 2,89 (1H, ddd, J = 12,1, 6,3, 3,7), 5,23 (2H, s), 7,28-7,48(4H, m), 7,60 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,0), 8,56 (1H, dd, J = 5,0, 1,4), 8,70 (1H, d, J = 1,4) (disolvente: CDCl ₃)		222
227				213

232		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,59 (3H, s), 1,83-1,90 (1H, m), 2,35-2,47 (4H, m), 2,60-2,67 (1H, m), 2,87-292 (1H, m), 4,70 (2H, s a), 6,87-6,98 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,1 Hz).	378[M+1]	
233	aceite			224, 272
235	196-200			
238		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,68 (3H, s), 1,97-2,00 (1H, m), 2,53 (1H, dt, J = 14,4, 3,7 Hz), 2,63-2,79 (2H, m), 4,52 (2H, s), 6,56-6,66 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,43-7,52 (3H, m), 7,81 (4H, dd, J = 11,6, 5,7 Hz).	362[M+1]	
241	187-190	RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d: 1,49 (3H, s), 1,78-1,86 (1H, m), 2,13-2,21 (1H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 7,11 (1H, t, J = 10,7 Hz), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,74-7,78 (1H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 10,25 (1H, s).		
243	182-184	1,46(s, 3H), 1,75-1,83(m, 1H), 2,08-2,16(m, 1H), 2,55-2,63(m, 1H), 2,92-2,98(m, 1H), 4,02 (s, 3H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,38 (s, 1H) (disolvente : CDCl ₃)		

[Tabla 140]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
244	222-224			
251			351[M+1] 311 275	200 204 215 285
255	238-239			
256	aceite			215, 257
259	amorfo	1,58(3H, s), 2,01 (1H, ddd, J = 15,2, 12,2, 3,4), 2,46-2,56(2H, m), 3,07 (1H, ddd, J = 13,3, 5,7, 3,5), 4,24 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 7,6), 6,59-6,61 (2H, m), 7,09-7,12(1H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,6), 7,24 (2H, d, J = 7,6), 8,82 (2H, a) (disolvente: DMSO-d ₆)		229 298
263			363[M+1] 287	200 284
267	114-115			
268				214,5 298,2
271	aceite			229,276
275		(CDCl ₃) 1,66(3H, d, J = 1,2 Hz), 1,98 (1H, ddd, J = 14,0, 10,4, 3,7 Hz), 2,47 (1H, ddd, J = 14,0, 6,7, 3,5 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 12,0, 10,4, 3,5 Hz), 3,02 (1H, ddd, J = 12,0, 6,7, 3,7 Hz), 4,45 (2H, a), 6,16 (2H, a), 7,04-7,11 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,2, 2,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, ddd, J = 8,9, 4,2, 2,9 Hz), 9,88 (1H, s)		
277				216 228 281
279				214,5 292,3
281	amorfo	1,55(3H, s), 1,83 (1H, ddd, J = 13,9, 10,6, 3,9), 2,10 (1H, ddd, J = 13,9, 6,5, 3,6), 2,67 (1 H, ddd, J = 12,2, 10,6, 3,6), 2,87 (1H, ddd, J = 12,2, 6,5, 3,9), 4,49 (2H, d, J = 5,6), 4,85 (1H, a), 6,38 (1 H, dt, J = 8,5, 0,9), 6,59 (1H, ddd, J = 7,2, 5,2, 0,9), 7,21-7,24(2H, m), 7,28-7,32(2H, m), 7,40 (1H, ddd, J = 8,5, 7,2, 1,8), 8,11 (1H, ddd, J = 5,2, 1,8, 0,8) (disolvente: CDCl ₃)		233 301
282	146-147			
284	181,5			

ES 2 537 898 T3

293		1,57 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,69 (ddd, J = 11,9, 10,8, 3,5 Hz, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H) (disolvente: CDCl ₃)		
299				293,5

[Tabla 141]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
301		(CDCl ₃) 1,53(3H, s), 1,80 (1H, ddd, J = 14,0, 10,4, 3,6 Hz), 2,12 (1H, ddd, J = 14,0, 6,0, 3,6 Hz), 2,75 (1H, ddd, J = 12,0, 10,4, 3,6 Hz), 2,85 (1H, ddd, J = 1,2,0, 6,0, 3,6 Hz), 3,64 (2H, s), 4,32 (2H, a), 6,55 (1H, ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz), 6,66 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,70 (1H, ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz)		
302	122-126	1,41 (s, 3H), 1,67-1,76(m, 1H), 1,98-2,06(m, 1H), 2,55-2,63(m, 1H), 2,86-2,94(m, 1H), 3,19 (s, 6H), 5,75 (s, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,00 (s, 1H)(disolvente: CDCl ₃)		
306				231, 258, 289
307		1,83 (ddd, J = 13,9, 10,3, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (ddd, J = 13,6, 6,2, 3,5 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,90 (ddd, J = 12,2, 6,3, 3,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
308	167-168			
309	241-244			
319				308,9
329	238-239			
330				213,4 263,9
332				212,2
333	154-158			
339	217-218			
341	amorfo			216 249
342	184-187			
344		(DMSO) 1,49(3H, s), 1,73-1,85(1H, m), 2,15-2,28(1H, m), 2,54-2,66(1H, m), 2,92-3,04(1H, m), 5,86 (2H, s), 7,03-7,25(3H, m), 7,40-7,48(2H, m), 7,64-7,78(3H, m), 10,31 (1H, s), 11,74 (1H, s)		
353				279,3 364,5
354	102-103			
356	amorfo	1,73 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,65-2,73 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 7,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,00 (s a, 1H), 10,32 (s, 1H)(disolvente: DMSO-d ₆)		267
357	amorfo			224,298

[Tabla 142]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
358		1,57 (3H, s), 1,80-1,91 (1H, m), 2,15-2,18 (1H, m), 2,70-2,94 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,67 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 7,91 Hz), 7,53 (1H, t, J = 1,98 Hz), 7,64-7,67 (1H, m), 8,64 (1H, s). (disolvente: CDCl ₃)	360[M+1]	
359	212-214	1,46(s, 3H), 1,73-1,83(m, 1H), 2,13-2,20(m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,93-3,00(m, 1H), 5,84 (s a, 2H), 7,12 (dd, J = 12,0, 8,8 Hz, 1H), 7,73-7,78(m, 1H), 7,81 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,59 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
360	amorfo			222
361				280,4
364	aceite		344[M+1]	227,271
367		(CDCl ₃) 1,78(3H, s), 2,07 (1 H, ddd, J = 14,0, 12,4, 3,6 Hz), 2,61 (1H, d a, J = 14,0 Hz), 2,84 (1H, td, J = 12,4, 3,2 Hz), 2,94 (1 H, td, J = 12,4, 3,6 Hz), 4,08 (3H, s), 7,07 (1 H, ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz), 7,40 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,63 (1 H, ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz), 7,74 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,18 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 9,02 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 9,56 (1H, s)		
375				217
380	181-182	0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,82-1,98 (m, 3H), 2,24 (a, 1H), 2,74 (td, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 2,0 Hz, 2H), 7,76 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
383	aceite			225, 269, 288
389	amorfo			292
393				213,4 316,0
395	amorfo			217, 269
396	211-213	1,64 (s, 3H), 1,96 (ddd, J = 14,0, 10,4, 4,0 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 14,0, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 12,4, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,99 (ddd, J = 12,4, 6,8, 4,0 Hz, 1H), 4,50 (2H, a), 7,08 (dd, J = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 8,01 (ddd, J = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 8,16 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 9,91 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
401	106-107			

[Tabla 143]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
405	192-194	1,41 (s, 3H), 1,68-1,77(m, 1H), 1,96-2,05(m, 1H), 2,55-2,63(m, 1H), 2,88-2,95 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,73 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
406				276,9
408	221-224	1,74(3H, s), 2,28 (2H, m), 2,67 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,90 (2H, d, J = 9,0), 7,19 (2H, d, J = 9,0) (disolvente: CDCl ₃)		
409	aceite			215
410	178-182	1,37(d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,70-1,78(m, 1H), 2,00-2,08(m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,88-2,95(m, 1H), 5,36 (quintuplete, J = 6,0 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H) (disolvente : CDCl ₃)		

411				218,264
413	251-254			
415	amorfo			226,290
417	137-139			
422		(CDCl ₃) 1,45(3H, s), 1,70-1,84(1H, m), 1,96-2,04(1H, m), 2,88-2,96(1H, m), 3,04-3,14(1H, m), 6,86 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,22-7,41 (5H, m)		
426				211,0 312,4
427				216
429	aceite			211 259
430		(DMSO) 1,07(3H, s), 1,53-1,66(4H, m), 2,50-2,70(2H, m), 2,92-3,10(2H, m), 5,48 (1H, s), 7,11-7,21 (3H, m), 7,23-7,29(2H, m)		
432	aceite			216, 272
436	254-256			
441	161-165			
443		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,55 (4H, s), 1,74-1,80 (1H, m), 2,13-2,17 (1H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 4,33 (1H, s a), 4,48 (2H, d, J = 4,0 Hz), 4,76 (2H, t, J = 20,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 6,63-6,65 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,45-7,51 (2H, m), 7,79-7,82 (4H, m).	362[M+1]	

[Tabla 144]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
444	214-215	1,4 (s, 3H), 1,66-1,76(m, 1H), 1,97-2,05(m, 1H), 2,53-2,62(m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,86-2,93(m, 1H), 5,79 (s a, 2H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 10,52 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
445	92-93			
446	aceite	1,57(3H, s), 1,86 (1H, ddd, J = 13,9, 10,4, 3,7), 2,13 (1H, ddd, J = 13,9, 8,5, 3,6), 2,25 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,70 (1H, ddd, J = 12,2, 10,4, 3,6), 2,89 (1H, ddd, J = 12,2, 6,5, 3,7), 4,35 (2H, a), 5,19 (2H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,0), 7,31-7,34(4H, m), 7,50 (1H, ddd, J = 5,8, 3,0, 1,8), 7,55-7,60(1H, m) (disolvente: CDCl ₃)		219 252
448		d en d ₆ -DMSO: 1,41(3H, s), 1,67-1,75(1H, m), 1,98-2,05(1H, m), 2,52-2,61(1H, m), 2,86-2,94(1H, m), 5,79 (2H, bs), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d a, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,94 (1H, m), 9,11 (1H, m), 10,63 (1H, bs).		
452	132-134			
456	147-149			
457	153-155			
465	194,6			
466				211
470	281 (dec.)			
482		1,60 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 14,0, 10,8, 4,0 Hz, 1 H), 2,23 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 12,0, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 12,0, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,79 (s, 1H) (disolvente : CDCl ₃)		
483	224-227			211, 289
490		1,64 (3H, s) 2,03-2,12 (1H, m) 2,49-2,62 (m) 3,12-3,16 (1H m) 7,22 (1H, dd, J = 4,2 Hz) 7,27 (1H, bs) 7,75 (1H bs) 7,87 (1H, dd, J = 4,2 Hz) 8,04 (1H, s) 8,12 (1H, dd, J = 4,2 Hz) 10,64 (1H, s) 10,72 (1H, s)(disolvente : DMSO-d ₆)		

491		1,58 (s, 3H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 7,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
493				216

[Tabla 145]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
494		d en d6-DMSO : 1,37(3H, s), 1,62-1,70(1H, m), 2,0-2,12(1 H, m), 2,40-2,50(1H, m), 2,79-2,83(1H, m), 3,82 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,19 (1H, m), 6,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,75 (1H, s), 7,01 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,14-7,25(2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 7,5 Hz).	366[M+1]	
496	152-154			
497		d en d6-DMSO:1,48(3H, s), 1,83-1,77(1H, m), 2,61-2,56(1H, m), 2,99-2,95(1H, m), 3,86 (3H, s), 6,07 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,03-7,02(1H, m), 7,09-7,06(1H, m), 7,58-7,57(1H, m), 7,64-7,62(1H, m), 9,83 (1H, s)		
498	122 - 125			
500	181-184			
501	155-156			
502	137-138			
504	209-219			
511	211-214	1,58 (s, 3H), 1,90 (ddd, J = 14,0, 10,0, 3,6 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,0, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 12,4, 10,0, 3,6 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 12,4, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 4,34 (2H, a), 7,17 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (td, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz), 9,70 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
515	204-206	1,61 (s, 3H), 1,90 (ddd, J = 14,0, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 14,0, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 12,4, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 12,4, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,89 (s, 2H), 9,77 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
516				292,3
525	105-106			
528	173-174	1,60 (s, 3H), 1,89 (ddd, J = 14,0, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,22 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,77 (ddd, J = 12,4, 10,8, 3,2 Hz, 1H), 2,91 (ddd, J = 12,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 4,50 (a, 2H), 7,11 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
532				305,3
533	180-181			
534	201-204			
549	100-101			
551	139-141			
554				216

[Tabla 146]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
556	(CDCl ₃)	(CDCl ₃) 1,67(3H, d, J = 1,2 Hz), 1,98 (1H, ddd, J = 14,0, 10,4,3,7 Hz), 2,47 (1H, ddd, J = 14,0, 6,7, 3,5 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 12,0, 10,4, 3,5 Hz), 3,02 (1H, ddd, J=12,0, 6,7, 3,7 Hz), 4,11 (3H, s), 4,45 (2H, a), 7,10 (1H, dd, J = 11,7, 8,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 2,8 Hz), 8,04 (1H, ddd, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,06 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,51 (1H, s)		
558			358 [M+1] 282	200
559				224
560		d en d10-DMSO:1,72(3H, s), 2,12-2,05(1H, m), 2,71-2,61 (2H, m), 3,22-3,19(1H, m), 6,52 (1H, s), 7,26 (1H, q, J =11,6, 9,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,66-7,62(2H, m), 7,79-7,77(1H, m), 7,90-7,88(1H, m), 8,07 (1H, s), 10,42(1H, s), 11,55 (1H, s)		
561	235-240			
567	aceite			212
570	186-187			
573	112-114			
577		d en d19-DMSO:2,14-2,07(1H, m), 2,88-2,70(3H, m), 3,07, 3,26 (2H, abc, J = 12,0 Hz), 3,73 (3H, s), 5,40 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,34 (1H, d, J =8,0 Hz)		
584	152-153			
586		d en d7-DMSO:1,71 (3H, s), 2,10-2,04(1H, m), 2,69-2,59(2H, m), 3,20-3,17(1H, m), 4,00 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,33-7,23(3H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,72-7,68(1H, m), 7,92-7,90(1H, m), 10,60 (1H, s)		
588	155-156			
593	aceite			226
595	aceite	1,56(3H, s), 1,86 (1H, ddd, J = 13,9, 10,1,3,7), 2,11 (1H, ddd, J =13,9, 6,6, 3,6), 2,32 (3H, s), 2,70 (1H, ddd, J =12,3, 10,1, 3,6), 2,90 (1H, ddd, J = 12,3, 6,6, 3,7), 5,25 (2H, s), 7,29-7,35(4H, m), 7,47 (1H, dt, J = 6,8, 2,0), 7,56-7,58(1H, m), 8,59 (2H, d, J = 6,0) (disolvente: CDCl ₃)		220
596				215
597	192-194			
600	178-180			
601	181-192	1,59 (3H, s), 1,85-1,95 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 2,72-2,78 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 4,31 (3H, s), 7,13 (1H, d, J = 7,25 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,91 Hz), 7,59 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 7,91 Hz), 7,75 (1H, s).(disolvente: CDCl ₃)	375[M+1]	
602	272-285 (dec.)			

[Tabla 147]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
605	230-233	1,63 (s, 3H), 1,94 (ddd, J = 14,0, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,75 (ddd, J = 12,4, 10,4, 3,6 Hz, 1H),, 2,98 (ddd, J = 12,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 4,50 (2H, a), 7,06 (dd, J =11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,8, 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
608				213,4 304,1
611	200-202			
613				238

ES 2 537 898 T3

618		1,74(s, 3H), 1,97-2,07(m, 1H), 2,45-2,55(m, 1H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,90-2,96(m, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
620				212, 253
625	107 - 109			
629		d en d14-DMSO:1,66(3H, s), 2,11-2,05(1H, m), 2,37 (3H, s), 2,63-2,53(2H, m), 3,14-3,11 (1H, m), 7,08-7,04(2H, t, J = 7,0 Hz), 7,43-7,35(4H, m), 7,83-7,80(2H, m), 10,39 (1H, s), 11,69 (1H, s)		
630		1,28 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,96 (1H, ddd, J = 3,8, 9,9, 13,7 Hz), 2,19 (1H, ddd, J = 3,5, 7,0, 13,7 Hz), 2,74 (1H, ddd, J = 3,6, 9,9, 12,2 Hz), 2,93 (1H, ddd, J = 3,8, 7,0, 12,1 Hz), 4,05-4,49 (4H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,77-7,86 (1H, m) (disolvente: CDCl ₃)	301[M+1]	
634		(CDCl ₃) 1,87(3H, d, J = 1,2 Hz), 1,98 (1H, ddd, J = 14,0, 10,4, 3,7 Hz), 2,47 (1H, ddd, J = 14,0, 6,7, 3,5 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 12,0, 10,4, 3,5 Hz), 3,02 (1H, ddd, J = 12,0, 6,7, 3,7 Hz), 4,11 (3H, s), 4,45 (2H, a), 7,10 (1H, dd, J = 11,7, 8,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 6,9, 2,8 Hz), 8,04 (1H, ddd, J = 8,8, 4,0, 2,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,06 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,51 (1H, s)		
636	118-119			
637				229, 275
643	155-157	1,60 (s, 3H), 1,90 (ddd, J = 14,0, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,20 (ddd, J = 14,0, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 12,0, 10,4, 3,6 Hz, 1H),, 2,93 (ddd, J = 12,0, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 4,59 (s a, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 10,0, 1,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,74 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
644	201-203			

[Tabla 148]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
645	aceite	1,58(3H, s), 1,87 (1H, ddd, J = 14,0, 10,4, 3,6), 2,16 (1H, ddd, J = 14,0, 6,3, 3,5), 2,34 (3H, s), 2,70 (1H, ddd, J = 12,3, 10,4, 3,5), 2,90 (1H, ddd, J = 12,3, 6,3, 3,6), 5,38 (2H, s), 7,18-7,33(3H, m), 7,43 (1H, d, J = 8,0), 7,49-7,60(2H, m), 7,69 (1H, dt, J = 7,7, 1,9), 8,59 (1H, ddd, J = 4,9, 1,9, 1,1) (disolvente: CDCl ₃)		222
649	161-162			
651	193-196	1,59 (s, 3H), 1,90 (ddd, J = 14,0, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,18 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 12,4, 10,4, 3,6 Hz, 1H),, 2,93 (ddd, J = 12,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 4,42 (a, 2 H), 7,17 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 8,91 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1H), 9,87 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
652		d en d21-DMSO:1,67(3H, s), 2,14-2,07(1H, m), 2,62-2,57(2H, m), 3,17-3,14(1 H, m), 5,74 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,85-7,81 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 12,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,77 (1H, s), 10,95 (1H, s)		
653	193-194			
654	aceite			257
657	199-203			
660	amorfo			223, 266

661		d en d9-DMSO:1,30(3H, t, J = 7,0 Hz),1,69(3H, s), 2,10-2,04(1H, m), 2,20 (3H, s), 2,67-2,62(2H, m), 3,20-3,17(1H, m), 4,40 (2H, q, J = 14,0, 7,0 Hz), 6,83 (1H, s), 7,25 (1 H, q, J =12,0, 9,0 Hz), 7,62-7,61 (1H, m), 7,85-7,83(1H, m), 10,42 (1H, s)		
664	amorfo			225,267
667	amorfo			226
673	aceite			224
677	amorfo			216
680	159-160	1,63(3H, s), 1,65-1,80(1H, m), 2,53-2,64(1H, m), 2,75-2,88(2H, m), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, a), 6,87-6,96(2H, m), 7,19-7,33(2H, m) (disolvente: CDCl ₃)		
681		d en d6-DMSO : 1,43(3H, s), 1,66-1,74(1H, m), 2,02-2,07(1H, m), 2,56-2,63(1H, m), 2,85-2,90(1H, m), 5,80 (2H, bs), 6,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,96-6,98(2H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,2-7,36(2H, m), 7,40 (1 H, m), 7,89-7,92(1H, m), 9,42 (1 H, bs), 10,78 (1H, bs).	338[M+1]	
683	166-168			

[Tabla 149]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
687	164-167	1,60 (3H, s), 1,84-1,95 (1H, m), 2,21-2,26 (1H, m), 2,73-2,94 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,25 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 7,58 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,91 Hz), 7,40 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 7,91 Hz), 8,67 (1H, s). (disolvente: CDCl ₃)	338[M+1]	
692		(CDCl ₃) 1,50(3H, s), 1,75-1,88(1H, m), 2,00-2,10(1H, m), 2,91-2,99(1H, m), 3,08-3,18(1H, m), 6,21 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,59 (1 H, d, J = 15,9 Hz), 7,42-7,47(3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,74-7,83(4H, m)		
698				269
700	177-178			
701		1,61 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 6,71 (tipo t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (tipo t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (tipo t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,85 (a, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
702		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,65 (3H, s), 1,91-1,98 (1H, m), 2,57-2,62 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 4,18 (3H, s), 6,82 (1H, s a), 7,02-7,08 (1H, m), 7,28-7,32 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,92-7,96 (1H, m).		
707	167-174			
709	99-100	0,82(3H, t, J = 7,3 Hz), 1,72-1,90(3H, m), 2,06-2,15(1H, m), 2,61-2,82(2H, m), 3,80 (3H, s), 4,36 (2H, a), 6,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,9 Hz) (disolvente: CDCl ₃)		
717	157-162	1,58 (s, 3H), 1,90 (ddd, J = 14,0, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,0, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 12,4, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,94 (ddd, J = 12,4, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 3,49 (1H, S), 3,76 (2H, a), 7,17 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,4 Hz), 9,26 (d, J = 24 Hz, 1H), 10,12 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
719	aceite			226 254
720	133-138			
725	amorfo	1,62 (s, 3H), 1,96-2,03(m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,63-2,71 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (s a, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (s a, 1H), 7,96 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 10,35 (s, 1H) (disolvente: DMSO-d ₆)		265
728	179-182			
729	167-169			

[Tabla 150]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
730				211,0 289,9
731	91-94			
732	amorfo			211
735	166-168			
737		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,59 (3H, s), 1,87-1,94 (1H, m), 2,47-2,53 (1H, m), 2,67-2,73 (1H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 4,10 (3H, s), 6,62 (1H, s), 7,04 (1H; t, J = 10,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 4,3 Hz), 7,85 (1H, s a).		
738	181-183			
739				285
740	250 (dec.)			
743	148-150	1,60 (s, 3H), 1,79- 2,93 (m, 4H), 4,46 (2H, a), 7,09 (d, J =2,0 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,6, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz) (disolvente: CDCl ₃)		
744		d en d8-DMSO:1,47(3H, s), 1,82-1,78(1H, m), 2,22-2,18(1H, m), 2,62-2,56(1H, m), 3,00-2,96(1H, m), 6,79 (1H, s), 6,63 (1H, s), 7,08-7,03(1H, m), 7,51 (1H, s), 7,64-7,57(2H, m), 9,57 (1H, s), 11,25 (1H, s)		
753	amorfo			225, 299
756	110-111	1,55(3H, s), 1,76-1,87(1H, m), 2,08-2,17(1H, m), 2,35 (3H, s), 2,65-2,76(1H, m), 2,82-2,92(1H, m), 4,35 (2H, a), 7,01-7,25(4H, m) (disolvente: CDCl ₃)		
758	156-157			
766			336[M+1] 260	203 212
767	98-100			
768		J = 1,3 1,89-1,99 2,29 1,60 (3H, d, Hz), (1H, m), (3H, s), 2,37-2,42 (1H, m), 2,70-2,75 (1H, m), 2,96-3,00 (1H, m), 4,12 (3H, s), 6,39 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J = 11,5, 8,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 6,9, 2,6 Hz), 7,60 (1H, s), 7,82-7,86 (1H, m). (disolvente : CDCl ₃)	362[M+1]	213 263
771			417[M+1] 341	201
774		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,77 (3H, s), 2,11-2,21 (1H, m), 2,71-2,80 (1H, m), 2,87-2,99 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,28 (2H, s), 7,47 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 7,75 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,2 Hz).	400[M+1]	

[Tabla 151]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
781		1,63 (s, 3H), 1,92 (ddd, J = 14,0, 10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,78 (ddd, J =12,4, 10,8, 3,6 Hz, 1H)" 2,91 (ddd, J =12,4, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 3,94 (3H, s), 7,09 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,8. Hz, 1H), 9,86 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
783	205-206			
786		1,66(3H, s), 2,10 (1H, m), 2,57-2,64(2H, m), 3,16 (1H, m), 6,74 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,74 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,06 (1H, s), 10,33 (1H, s), 10,47 (1H, s) (disolvente: DMSO-d ₆)		
790	amorfo			223, 290

ES 2 537 898 T3

791		d en d18-DMSO:1,41 (3H, s), 1,76-1,69(1 H, m), 2,02-1,98,(1H, m), 2,62-2,55(1H, m), 2,92-2,89(1H, m), 7,13 (1H, d, J =7,6 Hz), 7,29(1H, t, J = 7,6 Hz), 7,62--7,59(2H, m), 8,71 (1H, s), 9,28 (1H, s), 10,46 (1H, s a)		
792				299,4
793	269 (dec.)			
797				213,4 312,4
799				215, 240
800				225, 275
802		1,63 (s, 3H), 1,92 (ddd, J = 14,0,11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,28 (a, 1H), 2,78 (ddd, J = 12,4,11,2, 3,6 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,92 (ddd, J = 12,4, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 7,10 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,03 (s, 1H) (disolvente: CDCl3)		
803			271	271
804	135-136			
810	47-48 .			
811	138-139			
813	204-205	1,82 (s, 3H), 1,89-1,94 (m, 1H), 2,78 (ddd, J = 12,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 4,50 (2H, a), 7,06 (dd, J = 11,6, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,8, 8,0, 2,8 Hz, 1H), 7,99 (ddd, J = 8,8, 4,4, 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H) (disolvente: CDCl3)		
814	aceite		218,	218, 272
816				214,5

[Tabla 152]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
820		(CDCl3) 1,66(3H, d, J = 1,2 Hz), 1,98 (1H, ddd, J = 14,0, 10,4, 3,7 Hz), 2,47 (1H, ddd, J = 14,0, 6,7, 3,5 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 12,0, 10,4, 3,5 Hz), 3,02 (1 H, ddd, J = 12,0, 6,7, 3,7 Hz), 4,45 (2H, a), 6,16 (2H, a), 7,04-7,11 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,2, 2,9 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,96 (1H, ddd, J = 8,9, 4,2,2,9 Hz), 9,88 (1H, s)		
822				279
827	134-137			214,5 284,0
832				212, 299
833	aceite			212, 273
834				217, 267
835	139-140			
836				221,6 279,3
840	223-225			
848	aceite			223, 254
849	143-145			
850		d en d16-DMSO:1,41(3H, s), 1,75-1,70(1H, m), 2,02-1,99(1H, m), 2,61-2,56(1H, m), 2,93-2,88(1H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,0), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, q, J =8,4, 2,4 Hz), 7,66-7,63(2H, m), 8,52-8,47(1H, m), 8,81 (1H, s), 10,44 (1H, s)		

851	82-83	1,55(3H, s), 1,76-1,88(1H, m), 2,10-2,18(1H, m), 2,66-2,77(1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,81 (3H, s), 6,73-6,78(1H, m), 6,88-6,92(2H, m), 7,21-7,29(1H, m) (disolvente: CDCl ₃)		
855	aceite			219
859			350[M+1] 274	200 208 254
863	192-194	1,39(t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,71-1,79(m, 1H), 2,02-2,10(m, 1H), 2,55-2,62(m, 1H), 2,88-2,96(m, 1H), 4,47 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 5,70-6,20(s a, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
866				293,5
869		1,65 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 3H), 2,32 (a, 1H), 2,80 (td, J = 12,0, 3,6 Hz, 1H), 2,85 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 12,0, 5,6, 3,6, 1 H), 3,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,00 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
871	212-213			

[Tabla 153]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
875	aceite			222, 271
876	aceite			222
878	aceite			211
881	141-144			
887				262,7
892	251 (dec.)			
893		d en d12-DMSO:1,70(3H, s), 2,10-2,04(1H, m), 2,69-2,59(2H, m), 3,20-3,17(1H, m), 6,80 (1H, s a), 7,26-7,20(1H, m), 7,88-7,81 (3H, m), 10,35 (1H, s)13,53(1H, s a)		
895			378[M+1] 302	202 208 216 221 265
896	amorfo			219, 264
897	212-214			
900	205-207	1,61 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 14,0.10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,23 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 12,4, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 12,4, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,99 (s, 2H), 9,78 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
906				212,2 273,4 350,5
908		d en d15-DMSO:1,66(3H, s), 2,11-2,05(1H, m), 2,37 (3H, s), 2,63-2,54(2H, m), 3,16-3,11(1H, m), 3,16 (3H, s), 7,08-6,96(3H, m), 7,49-7,41 (3H, m), 7,85-7,81 (2H, m), 10,52 (1H, s)11,69(1H, s)		
91,0	aceite			211, 276
916	131-132			
926		1,89(3H, s), 2,15 (1H, m), 2,71-2,82(2H, m), 2,96 (1H, m), 3,04 (3H, d, J = 4,9), 7,35 (1H, dd, J = 8,7.1,8), 7,50-7,55(2H, m), 7,74 (1H, s), 7,82-7,90(3H, s), 10,40 (1 H, a), 11,36 (1H, Br) (disolvente: CDCl ₃)		

ES 2 537 898 T3

928		1,20(t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,53 (s a, 3H), 1,82-1,97(m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,61 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,96-3,07(m, 1H), 6,93 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,54-7,58(m, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,13 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
930	132,1-134,4		328[M+1]	
931				299
933	amorfo			212, 259

[Tabla 154]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
935	161-165	1,62 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 14,0, 10,4, 4,0 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 12,0, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 12,0, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,4, 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 2H), 7,93 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 10,25 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
936	169-170			
939	12,17(1H, s a)	d en d ₆ -DMSO:1,72(3H, s), 2,11-2,05(1H, m), 2,70-2,60(2H, m), 3,21-3,18(1H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,28(1H, q, J = 11,6, 9,2 Hz), 8,56-7,54(2H, m), 7,69 (1H, s), 7,90-7,85(2H, m), 10,69 (1H, s), 12,17 (1H, s a)		
941				220
944	amorfo			219, 256
946		1,61 (s, 3H), 1,91 (ddd, J = 14,0, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,26 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,77 (ddd, J = 12,4, 10,8, 3,6 Hz, 1H), 2,92 (ddd, J = 12,4, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
947				215,7 276,9
960				261,5
964	185-187			
966	aceite			216
968	107-109			
970		1,57 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,69 (ddd, J = 11,9, 10,8, 3,5 Hz, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 7,15-7,35 (m, 5H) (disolvente: CDCl ₃)		
971		(DMSO) 1,49(3H, s), 1,73-1,86(1H, m), 2,16-2,30(1H, m), 2,54-2,65(1H, m), 2,92-3,03(1H, m), 5,86 (2H, s), 7,04-7,18(2H, m), 7,38-7,50(3H, m), 7,66-7,78(2H, m), 10,35 (1H, s), 11,84 (1H, s)		
972		1,51 (3H, s) 1,91-1,95 (1H, m) 2,37 (3H,s) 3,00-3,05 (1H, m) 7,24 (1H s) 7,33 (2H, d J = 9,0 Hz) 7,66 (1H,s) 7,85 (2H, d J= 9,0 Hz) 8,03 (1H, s) 10,37 (1H, s) (disolvente: DMSO-d ₆)		
974	amorfo			219
978	aceite			222
984				255,7 318,4
990	126-129			
994	130-131			

[Tabla 155]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
998	amorfo			229, 290
1005	191-193			
1006	88-90	2,42-2,47(2H, m), 2,80-2,86(2H, m), 7,78 (6H, s), 6,83 (4H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (4H, d, J = 8,9 Hz) (disolvente: CDCl ₃)		
1008	125-126			
1010	90-91			
1014	206-210			
1020				216,9 245,1
1028	105-106			
1034				212,2 286,4
1035	247-251 (dec.)			
1037	amorfo			224, 272
1039	amorfo			217 249
1043	277-281			
1044		(DMSO) 1,12(3H, s), 1,60 (2H, d, J = 6,2 Hz), 1,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 2,65-2,90(2H, m), 2,93-3,13(2H, m), 5,55 (1H, s), 7,34-7,52(3H, m), 7,68 (1H, s), 7,79-7,90(3H, m)		
1052		1,75(s, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,65-2,73(m, 2H), 3,17-3,23(m, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40-7,44(m, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,92-7,99(m, 5H), 8,47 (s a, 1H), 8,70 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,41 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
1055	169-170	1,56(3H, s), 1,78-1,89(1H, m), 2,04-2,15(1H, m), 2,68-2,79(1H, m), 2,86-2,95(1H, m), 4,32 (2H, a), 6,94-7,02(4H, m), 7,05-7,12(1H, m), 7,25-7,37(4H, m) (disolvente : CDCl ₃)		
1056				219
1059	262-267			
1061				216
1062	136-137	1,53(3H, s), 1,76-1,88(1H, m), 2,03-2,13(1H, m), 2,63-2,73(1H, m), 2,85-2,94(1H, m), 4,35 (2H, a), 7,23-7,32(4H, m) (disolvente: CDCl ₃)		
1064	84-85	1,52(3H, s), 1,73-1,89(1H, m), 1,97-2,07(1H, m), 2,64-2,81 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 2,87(3H, s), 3,77 (3H, s), 4,10 (1H, s a), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz) (disolvente: CDCl ₃)		
1067	162-165			
1068	132-134			230
1069	194-196			
1074			324[M+1] 248	200 207
1076	amorfo			217

[Tabla 156]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
1084	146-149			
1087				311,2
1088	amorfo	1,55(3H, s), 1,83 (1H, ddd, J = 13,9,10,5, 3,7), 2,09 (1H, ddd, J = 13,9, 6,6, 3,6), 2,67 (1H, ddd, J = 12,3,10,5, 3,6), 2,88 (1H, ddd, J = 12,3, 6,6, 3,7), 4,48 (2H, d, J = 6,0), 4,91 (1H, a), 6,33 (1H, dd, J = 8,8, 0,8), 7,19 (1H, d, J = 7,3,7,23-7,30(2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,8), 8,05 (1H, dd, J = 2,8, 0,8) (disolvente: CDCl ₃)		229 318

1094				216, 322
1100	278 (dec.)			
1107	aceite	1,58(3H, s), 1,90 (1H, ddd, J = 13,9, 10,1,3,7), 2,14 (1H, ddd, J = 13,9, 6,8, 3,6), 2,69 (1H, ddd, J = 12,2, 10,1,3,6), 2,94 (1H, ddd, J = 12,2, 6,8, 3,7), 3,81 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,8), 7,30 (2H, d, J = 8,8), 7,43 (1H, t, J = 7,4), 7,57 (1H, ddd, J = 7,4,1,6, 1,2), 7,81 (1H, ddd, J = 7,6,1,6, 1,2), 7,95 (1H, t, J = 1,6) (disolvente: CDCl ₃)		226 284
1109	134-140			
1110	109-110			
1111	118-119			
1114	121-124			
1115	167-170	1,63 (s, 3H), 1,93 (ddd, J = 14,0, 10,4, 4,0 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 14,0, 6,4, 3,6 Hz, 1H), 2,81 (ddd, J = 12,4, 10,4, 3,6 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 12,4, 6,4, 4,0 Hz, 1H), 4,49 (a, 2 H), 7,19 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,22-8,26 (m, 2H), 9,80 (s, 1H), 9,89 (s, 1H) (disolvente: CDCl ₃)		
1116	aceite			220, 255, 307
1119	153-157			
1120	213-214			
1124	169-172			225
1125	195-198			222 256 289
1131	189-191			
1132	175-180 (dec)			
1133	amorfo			219, 292
1135	255-260 (dec.)			
1139	140-141			
1140	aceite			218
1142	182-186 (dec.)			

[Tabla 157]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λ _{max} : nm)
1147				214,5 275,7
1150				221,6 279,3
1153	156-159			
1160		1,64 (3H, s) 2,02-2,12 (1H, m) 2,54-2,63 (1H, m) 3,11-3,16 (1H, m) 7,28 (1H, s) 7,70 (1H, dd J = 8,1 Hz) 7,85 (1H,s) 8,04-8,17 (2H, m) 8,28 (1H s) 8,74 (1H d J = 5,1 Hz) 10,81 (1H, s) 10,96 (1H, s) (disolvente: DMSO-d ₆)		
1161	192-193			
1166	290-295		444[M+3] 442[M+1] 368 366	

1172		1,55 (3H, s) 1,94-2,03 (1H, m) 2,18-2,27 (1H, m) 2,32 (3H, s) 3,03-3,07 (1H, m) 7,05 (1H, s) 7,09 (1H, s) 7,14 (1H, s) 7,37 (2H, d J = 9,0 Hz) 7,66 (2H, d J=9,0 Hz) 10,65 (1H, s) 10,70 (1H, s) (disolvente: DMSO-d6)		
1181	194-195	1,60(3H, s), 1,81-1,93(1H, m), 2,13-2,22(1H, m), 2,70-2,81 (1H, m), 2,86-2,96(1H, m), 4,36 (2H, a), 7,29-7,46(5H, m), 7,53-7,61 (4H, m) (disolvente: CDCl3)		
1184	149-150			
1185				225,1 280,4
1193	182-183			
			344[M+1]	209
1194			268	214
				261
1197	250-255 (dec.)			
1199	274-283			
1205	aceite			E 213, 273 Z 219, 275
1207	106-108			
1211		1,77 (s, 3H), 1,98- 2,54 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,03 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,13 (s, 1H) (disolvente: CDCl3)		
1213			406[M+1] 330	20 209 213

[Tabla 158]

Compuesto N°	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
1215	amorfo	1,64 (s, 3H), 2,07 (ddd, J = 14,1, 11,5, 3,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,39 (ddd, J = 14,1,5,3, 3,5 Hz, 1H), 2,72 (ddd, J = 12,6, 11,5, 3,5 Hz, 1H), 2,80 (ddd, J = 12,6, 5,3, 3,8 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 4,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H) (disolvente: CDCl3)		
1216				305,3
1217	263-266			
1221	amorfo			220, 253
1223				226,3 280,4
1224		d en d11-DMSO:1,46(3H, s), 1,83-1,77(1H, m), 2,18-2,15(1H, m), 2,61-2,56(1H, m), 2,99-2,95(1H, m), 7,08 (1H, q, J = 12,0, 8,4 Hz), 7,72-7,66(2H, m), 7,79 (2H, d, J = 9,2)9,67(1H, s)		
1228	aceite			224
1230	232-234			
1240				216,9 285,2
1241	194-195			
1242		d en d21-DMSO:1,41 (3H, m), 1,75,1,68(1H, m), 2,04-1,99(1H, m), 2,61-2,56(1H, m), 2,89 (4H, s), 5,75 (2H, s a), 7,07 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,75 (1 H, s), 7,83 (1 H, s a), 7,96 (1 H, s), 8,67 (1H, s), 9,96 (1H, s)		
1243	amorfo	1,58(3H, s), 2,00 (1H, ddd, J =14,3, 11,5, 3,1), 2,53 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,07 (1H, dt, J = 12,5, 3,1), 4,26 (2H, s), 6,47-6,56(3H, m), 7,07-7,15(1H, m), 7,12 (2H, t, J = 8,8), 7,39 (2H, dd, J = 8,8, 5,6), 8,76 (2H, a) (disolvente: DMSO-d6)		223 299

1244	268-288	1,68 (s, 3H), 2,11 (ddd, J = 15,2, 12,0, 4,0 Hz, 1H), 2,57-2,64 (m, 2H), 3,16 (dt, J = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 7,13 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (ddd, J = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H), 10,92 (s, 1H) (disolvente: DMSO-d6)		219 288
1245	aceite			286
1247				211
1255				242,7
1257	amorfo			211
			352[M+1]	228
1258				276
				301
1261	179-180			
1262	278-281			

[Tabla 159]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
1263		RMN ¹ H (d en d6-DMSO) : 1,41 (3H, s), 1,65-1,77(1H, m), 1,95-2,07(1H, m), 2,54-2,63(1H, m), 2,84-2,94(1H, m), 3,39-3,46(2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 4,83 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,79 (2H, bs), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, m), 7,87-7,93(1H, m), 8,02 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,63 (1H, d, J = 12 Hz), 9,97 (1H, s).	387[M+1]	
1264		RMN ¹ H (d en d6-DMSO) : 1,41 (3H, s), 1,65-1,77(1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,53-2,63(1H, m), 2,84-2,95(1H, m), 3,73 (8H, s), 5,79 (2H, bs), 7,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75-7,78(1H, m), 8,34 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,76 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,08(1H, bs).	413[M+1]	
1265	(1H,	RMN ¹ H (DMSO-d6) d: 1,42 (3H, s), 1,70-1,76 (1H, m), 2,02-2,05 (1H, m), 2,56-2,59 (1H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23-7,26 (3H, m), 7,72-7,74 (2H, m), 7,93 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,99 (1H, s).		
1266	2,95(1H ,	RMN ¹ H (d en d6-DMSO): 1,43(3H, s), 1,70-1,81 (1H, m), 1,97-2,10(1H, m), 2,55-2,64(1H, m), 2,89-2,95(1H, m), 5,84 (2H, bs), 7,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,8 Hz), 9,98 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,01 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,74 (1H, bs).	369[M+1]	
1267		RMN ¹ H (CDCl3) d: 1,82-1,91 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,22 (1H, ddd, J = 13,8, 5,2, 3,6 Hz), 2,67 (1H, dt, J = 16,7, 5,8 Hz), 2,80 (1H, dt, J = 12,4, 4,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,06 (2H, td, J = 7,8, 12 Hz), 7,18 (1H, td, J = 7,6, 1,1 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,42-7,44 (2H, m), 7,80 (1 H, dd, J = 8,0, 1,9 Hz).	338[M+1]	
1268		RMN ¹ H (CDCl3) d: 1,62 (3H, s), 1,89.(1H, t, J = 12,3 Hz), 2,27-2,30 (1H, m), 2,69-2,76 (1H, m), 2,85-2,88 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 11,4, 7,7 Hz), 7,30-7,53 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 6,9 Hz).	327[M+1]	
1269		RMN ¹ H (DMSO-d6) d: 1,40 (3H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,99-2,02 (1H, m), 2,57-2,60 (1H, m), 2,88-2,90 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,52 (4H, s), 5,75 (2H, s a), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,75 (1H, s), 7,92 (1H, s a), 8,03 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,96 (1H, s).		
1271		RMN ¹ H (d en d6-DMSO) 1,41(3H, s), 1,65-1,75(1H, m), 1,99-2,06(5H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 2,85-2,93(1H, m), 3,55 (4H, t, J = 6,6 Hz), 5,79 (2H, bs), 7,05 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70-7,75(1H, m), 7,73-7,77(1H, m), 7,97 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,00 (1H, s).	397[M+1]	

[Tabla 160]

Compuesto Nº	Punto de Fusión (°C)	RMN ¹ H (d)	EM (m/z)	UV (λmax: nm)
1272	7,17	(CDCl ₃) 1,61 (3H, s), 1,85-1,96(1H, m), 2,17-2,27(1H, m), 2,69-2,79(1H, m), 2,87-2,97(1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,48-7,74(5H, m), 8,40 (2H, d, J = 7,5 Hz)		
1273		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,58 (3H, s), 1,89 (1H, t, J = 11,2 Hz), 2,27 (1H, s), 2,75-2,82 (2H, m), 6,61 (1H, dd, J = 20,3, 8,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 15,0, 8,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,37 (1H, d, J = 4,9 Hz), 9,69 (1H, s).	395[M+1]	
1274		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,61 (3H, s), 1,84-1,93 (1H, m), 2,30 (1H, t, J = 13,1 Hz), 2,77-2,86 (2H, m), 6,64 (1H, dd, J = 20,6, 8,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,38-7,43 (1H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,13 (1H, s), 9,40 (1H, d, J = 4,9 Hz), 9,72 (1H, s).	327[M+1]	
1275		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d: 1,40 (3H, s), 1,70-1,72 (1H, m), 2,01-2,04 (1H, m), 2,18 (6H, s); 2,44 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,56-2,59 (1H, m), 2,86-2,92 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,71-7,73 (3H, m), 8,02 (1H, s), 8,64 (1H, s), 9,95 (1H, s).		
1276		RMN ¹ H (DMSO-d ₆) d: 1,70-1,73 (1H, m), 1,99-2,02 (1H, m), 2,57-2,60 (1H, m), 2,88-2,91 (1H, m), 3,04 (3H, s), 3,43 (3H, t, J = 6,3 Hz), 3,79-3,81 (2H, m), 5,75 (3H, s a), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,09 (1H, s a), 8,70 (1H, s), 10,01 (1H, s).		
1279		RMN ¹ H (CDCl ₃) d: 1,73 (3H, s), 2,04 (1H, dt, J = 18,2, 6,5 Hz), 2,45 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,78 (2H, t, J = 11,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 11,5 Hz), 6,60 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,48 (1H, s), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz).	328[M+1]	
1280		RMN ¹ H (d en d ₆ -DMSO) : 1,42(3H, s), 1,68-1,82(1H, m), 2,02-2,09(1H, m), 2,23 (3H, s), 2,43 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,53-2,61 (1H, m), 2,87-2,95(1H, m), 3,73 (4H, t, J = 5,1 Hz), 6,01 (2H, bs), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73-7,78(1H, m), 8,33 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,72 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,06 (1H, s).	426[M+1]	
1281		RMN ¹ H (d en d ₆ -DMSO) : 1,40(3H, s), 1,30-1,50(2H, m), 1,69-1,76(1H, m), 1,82-1,88(2H, m), 2,01-2,07(1H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 2,86-2,94(1H, m), 3,76-3,83(1H, m), 4,10-4,18(2H, m), 4,82 (1H, d, J = 4,2 Hz), 5,91 (2H, bs), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70-7,77(2H, m), 8,33 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 1,2 Hz), 10,02 (1H, s).	427[M+1]	

[Tabla 161]

Compuesto N°	MS(m/z)
2	336[M+1]
7	394[M+1]
10	431[M+3] 429[M+1]
11	356[M+1]
12	354[M+1]
13	363[M+3] 361[M+1]
14	394[M+1]
15	409[M+1]
16	425[M+1]
17	374[M+1]
19	362[M+3] 360[M+1]
20	438[M+1]
21	380[M+3] 378[M+1]
22	380[M+3] 378[M+1]
25	354[M+1]
27	338[M+1]
28	356[M+1]
29	372[M+1]
31	378[M+1]
32	417[M+1]
34	358[M+1]
35	398[M+3] 396[M+1]
36	370[M+1]
40	416[M+1] 340
41	414[M+1]

76	363[M+3] 361[M+1]
79	310[M+1]
81	386[M+1]
82	306[M+1]
83	336[M+1]
84	380[M+1]
87	415[M+1]
88	426[M+1]
89	370[M+1]
90	354[M+1]
92	417[M+1]
93	407[M+1]
94	350[M+1]
95	406[M+3] 404[M+1]
98	398[M+3] 396[M+1]
100	332[M+1]
102	424[M+3] 422[M+1]
103	444[M+1]
105	424[M+1] 348
106	490[M+1] 414
107	414[M+3] 412[M+1]
108	332[M+1]
109	412[M+1]
110	404[M+1]
111	469[M+1] 393

44	362[M+3] 360[M+1]
45	365[M+1]
46	362[M+1]
47	416[M+3] 414[M+1]
49	394[M+3] 392[M+1]
50	292[M+1]
51	388[M+1]
52	360[M+1] 284
53	380[M+1]
54	332[M+1]
55	412[M+3] 410[M+1]
56	397[M+1] 395[M+1]
59	412[M+1]
60	422[M+1] 420[M+1]
61	394[M+1]
63	366[M+1]
64	441[M+1] 365
65	384[M+1]
66	398[M+1]
67	386[M+1] 310
68	376[M+1]
70	372[M+1]
72	330[M+1]
74	322[M+1]
75	412[M+1]

112	377[M+1]
116	408[M+1]
117	413[M+1]
118	372[M+1]
119	424[M+1]
122	338[M+1]
124	471[M+1]
131	412[M+3] 410[M+1]
133	404[M+1]
135	416[M+1]
136	380[M+1]
137	327[M+1]
138	394[M+1]
140	456[M+1]
142	446[M+1]
143	399[M+1]
144	432[M+1]
145	394[M+3] 392[M+1]
146	433[M+3] 431[M+1]
147	324[M+1]
150	418[M+1]
151	458[M+3] 456[M+1]
152	371[M+1]
153	398[M+1]
154	401[M+1]
155	322[M+1]
156	332[M+3] 330[M+1]
158	394[M+1]

[Tabla 162]

160	427[M+1]
162	416[M+3] 414[M+1]
167	392[M+3] 390[M+1]
168	380[M+3] 378[M+1]
169	346[M+1]
170	356[M+1]
171	334[M+1]
172	376[M+3] 374[M+1]
173	424[M+3] 422[M+1]
174	369[M+1]
175	410[M+1]
177	357[M+1]
179	334[M+1]
180	426[M+1]
182	396[M+3] 394[M+1]
183	372[M+1]
184	346[M+1]
185	330[M+1]
186	393[M+3] 391[M+1]
187	374[M+1]
188	423[M+1]
190	278[M+1]
191	448[M+1]
192	436[M+3] 434[M+1]
194	384[M+1]

230	368[M+1]
231	336[M+1]
234	376[M+1]
236	392[M+1]
237	348[M+1]
239	384[M+1]
240	341[M+1]
242	446[M+1]
245	374[M+1]
246	390[M+1] 314
247	374[M+1]
248	370[M+1]
249	336[M+1]
250	366[M+1]
252	401[M+1]
253	397[M+1]
254	434[M+1]
257	321[M+1]
258	398[M+1]
260	440[M+1]
261	308[M+1]
262	466[M+3] 464[M+1]
264	336[M+1]
265	435[M+1]
266	432[M+3] 430[M+1]
269	372[M+1] 296
270	338[M+1]
272	349[M+1]

185	369[M+1]
197	382[M+1]
198	355[M+1]
199	361[M+1]
200	356[M+1] 280
201	452[M+1]
203	397[M+1]
205	427[M+1]
206	386[M+1] 310
207	384[M+1]
208	386[M+3] 384[M+1]
209	371[M+1]
210	366[M+1]
211	442[M+1] 366
212	345[M+1]
215	425[M+3] 423[M+1]
217	362[M+1]
218	322[M+1]
219	347[M+1]
221	444[M+1]
222	329[M+1]
223	413[M+1]
225	402[M+1]
226	390[M+1]
228	383[M+1]
229	366[M+1]

273	406[M+3] 404[M+1]
274	380[M+1]
276	398[M+3] 396[M+1]
278	404[M+1]
280	433[M+3] 431[M+1]
283	322[M+1]
285	340[M+1]
286	433[M+3] 431[M+1]
287	440[M+1]
288	354[M+1]
289	341[M+1]
290	363[M+3] 361[M+1]
291	317[M+1]
292	426[M+1]
294	424[M+3] 422[M+1]
295	394[M+3] 392[M+1]
296	389[M+1]
297	448[M+3] 446[M+1]
298	363[M+3] 361[M+1]
300	356[M+1]
303	366[M+1]
304	402[M+1]
305	407[M+3] 405[M+1]
310	411[M+1]

[Tabla 163]

311	388[M+1]
312	428[M+1]
313	453[M+1]
314	368[M+1]
315	322[M+1]
316	386[M+1]
317	328[M+1]
318	362[M+1]
320	327[M+1]
321	392[M+1]
322	404[M+1] 328
323	394[M+1]
324	384[M+1]
325	399[M+1]
326	440[M+1] 364
327	314[M+1]
328	384[M+1]
331	360[M+1]
334	412[M+1]
335	316[M+1]
336	356[M+1]
337	428[M+1]
338	466[M+3] 464[M+1]
340	344[M+1]
343	399[M+1]
345	412[M+1]
346	384[M+1]
347	430[M+1]
348	341[M+1]
349	335[M+1]

394	363[M+3] 361[M+1]
397	460[M+3] 458[M+1]
398	408[M+1]
399	372[M+1]
400	374[M+1]
402	372[M+1] 296
403	436[M+1]
404	376[M+3] 374[M+1]
407	449[M+3] 447[M+1]
412	410[M+1]
414	331[M+1]
416	282[M+1]
418	322[M+1]
419	420[M+3] 418[M+1]
420	332[M+1]
421	388[M+3] 386[M+1]
423	412[M+3] 410[M+1]
424	370[M+1]
425	380[M+3] 378[M+1]
428	350[M+1]
431	391[M+1]
433	454[M+3] 452[M+1]
434	448[M+3] 446[M+1]

350	412[M+1]
351	322[M+1]
352	327[M+1]
355	397[M+1]
362	366[M+1]
363	376[M+3] 374[M+1]
365	366[M+1]
366	409[M+1]
368	384[M+1]
369	396[M+3] 394[M+1]
371	398[M+3] 396[M+1]
372	348[M+1]
373	358[M+1]
374	364[M+1]
376	412[M+1]
377	425[M+1]
378	380[M+3] 378[M+1]
379	377[M+1]
381	409[M+1]
382	340[M+1]
384	388[M+1]
385	384[M+1]
386	352[M+1]
387	376[M+1]
388	440[M+1]
390	407[M+1] 331
391	362[M+1]
392	390[M+1]

435	431[M+3] 429[M+1]
437	382[M+1]
438	400[M+1] 324
439	380[M+1]
440	358[M+1]
442	394[M+1] 318
447	370[M+1]
449	336[M+1]
450	455[M+1]
451	390[M+3] 388[M+1]
453	358[M+1]
454	407[M+1] 331
455	296[M+1]
458	382[M+1]
459	392[M+1]
460	431[M+1]
461	369[M+1]
462	381[M+3] 379[M+1]
463	440[M+3] 438[M+1]
464	338[M+1] 262
467	387[M+1]
468	439[M+1] 363
469	360[M+1]
471	363[M+3] 361[M+1]

[Tabla 164]

472	376[M+1]
473	414[M+1]
474	334[M+1]
475	317[M+1]
476	324[M+1]
477	437[M+1]
478	379[M+1]
479	394[M+1]
480	370[M+1]
481	431[M+1]
484	314[M+3]
	312[M+1]
485	448[M+1]
486	350[M+1]
487	338[M+1]
488	306[M+1]
489	335[M+1]
492	380[M+1]
495	334[M+1]
499	370[M+1]
503	412[M+1]
	363[M+3]
505	361[M+1]
506	386[M+1]
507	400[M+1]
508	372[M+1]
509	414[M+1]
	338
510	374[M+1]
512	320[M+1]
513	420[M+3]
	418[M+1]
514	372[M+1]

555	383[M+1]
557	304[M+1]
562	374[M+1]
563	366[M+1]
564	395[M+1]
565	336[M+1]
566	427[M+1]
	351
568	362[M+3]
	360[M+1]
569	356[M+1]
571	356[M+1]
572	473[M+3]
	471[M+1]
574	381[M+3]
	379[M+1]
575	360[M+1]
576	384[M+1]
578	344[M+1]
579	370[M+1]
580	347[M+1]
581	409[M+1]
582	334[M+1]
583	392[M+1]
585	358[M+1]
587	348[M+1]
589	407[M+3]
	405[M+1]
590	410[M+3]
	408[M+1]
591	460[M+1]
	384

517	369[M+1]
518	376[M+1]
519	411[M+1]
520	395[M+1]
521	372[M+1]
522	390[M+1]
523	414[M+1]
524	341[M+1]
526	426[M+1]
527	381[M+3]
	379[M+1]
529	320[M+1]
530	390[M+3]
	388[M+1]
531	410[M+1]
535	356[M+1]
536	372[M+1]
537	377[M+1]
538	406[M+1]
539	411[M+1]
540	354[M+1]
541	342[M+1]
542	361[M+1]
543	344[M+1]
544	412[M+1]
545	366[M+1]
546	383[M+1]
547	430[M+1]
	428[M+1]
548	427[M+1]
550	340[M+1]
552	400[M+1]
553	304[M+1]

592	380[M+3]
	378[M+1]
594	390[M+1]
598	394[M+1]
599	377[M+1]
603	398[M+3]
	396[M+1]
604	395[M+1]
606	358[M+1]
607	362[M+1]
609	413[M+1]
610	409[M+1]
612	385[M+1]
614	322[M+1]
615	441[M+1]
616	346[M+3]
	344[M+1]
	270
	268
617	406[M+3]
	404[M+1]
619	404[M+1]
621	366[M+1]
623	422[M+1]
	346
624	370[M+1]
626	402[M+1]
627	398[M+3]
	396[M+1]
628	413[M+1]
631	370[M+1]
632	414[M+3]
	412[M+1]

[Tabla 165]

633	322[M+1]
635	420[M+1]
636	408[M+1]
639	386[M+1] 310
640	370[M+1]
641	437[M+1]
642	380[M+1]
646	395[M+1]
647	334[M+1]
648	403[M+1]
650	370[M+1]
655	362[M+1]
656	308[M+1]
658	430[M+1]
659	340[M+3] 388[M+1]
662	330[M+1]
663	334[M+1]
665	316[M+1]
666	345[M+1]
668	430[M+1]
669	377[M+1]
670	368[M+3] 366[M+1]
671	334[M+1]
672	442[M+1]
674	340[M+1]
675	306[M+1]
676	392[M+1]
678	386[M+1]
679	426[M+1]

721	322[M+1]
722	377[M+1]
723	440[M+1] 364
724	457[M+3] 455[M+1]
726	362[M+1]
727	366[M+1]
734	370[M+1]
736	338[M+1]
741	404[M+1]
742	351[M+1]
745	386[M+1]
746	370[M+1] 294
747	336[M+1]
748	381[M+3] 379[M+1]
749	416[M+1] 340
750	437[M+1]
751	362[M+1]
752	352[M+3] 350[M+1]
754	366[M+1]
755	354[M+1]
757	425[M+1]
759	346[M+1]
760	344[M+1]
761	402[M+1] 251[M+1]
762	

682	414[M+3] 412[M+1]
684	384[M+1]
685	389[M+1]
686	448[M+1]
688	414[M+1]
689	306[M+1]
690	348[M+1]
691	452[M+1]
693	371[M+1]
694	448[M+1]
695	364[M+1]
696	392[M+3] 390[M+1]
697	358[M+1]
699	426[M+1]
703	451[M+3] 449[M+1]
704	342[M+1]
705	372[M+1]
706	368[M+1]
708	383[M+1]
710	396[M+3] 394[M+1]
711	351[M+1]
712	376[M+1]
713	398[M+3] 396[M+1]
714	366[M+1]
715	454[M+1]
716	381[M+3] 379[M+1]
718	386[M+1]

763	355[M+1]
764	362[M+3] 360[M+1]
765	392[M+3] 390[M+1]
769	386[M+1]
770	372[M+1]
772	292[M+1]
773	424[M+1]
775	396[M+3] 394[M+1]
776	388[M+1]
777	383[M+1]
778	404[M+1]
779	398[M+1]
780	368[M+1]
782	368[M+1]
784	369[M+1]
785	431[M+3] 429[M+1]
787	473[M+1] 397
788	375[M+1]
789	467[M+1]
794	327[M+1]
795	384[M+1]
796	370[M+1]
798	370[M+1]
801	404[M+3] 402[M+1]
805	378[M+1]
806	411[M+1]
807	356[M+1]

[Tabla 166]

808	354[M+1]
809	400[M+1] 324
812	425[M+1]
815	385[M+1]
817	377[M+1]
818	398[M+1]
819	352[M+1]
821	336[M+1]
823	362[M+1]
824	363[M+1] 287
825	420[M+1]
826	430[M+1]
828	377[M+1]
829	437[M+1]
830	370[M+1]
831	327[M+1]
837	324[M+1] 248
838	377[M+1]
839	376[M+3] 374[M+1]
841	363[M+3] 361[M+1]
842	386[M+1]
843	466[M+3] 464[M+1]
844	381[M+1]
845	324[M+1] 248
846	358[M+1]
847	373[M+1]

889	451[M+1] 449[M+1]
890	400[M+1]
891	292[M+1]
894	347[M+1]
898	412[M+3] 410[M+1]
899	397[M+1]
901	411[M+1]
902	377[M+1]
903	370[M+1]
904	422[M+1]
905	392[M+1]
907	308[M+1]
909	393[M+1]
911	415[M+1]
912	383[M+1]
913	413[M+1]
914	400[M+1]
915	389[M+1] 313
917	358[M+1]
918	433[M+3] 431[M+1]
919	354[M+1]
920	381[M+3] 379[M+1]
921	389[M+1]
922	413[M+1] 337
923	437[M+1]

852	489[M+1]
853	376[M+1]
854	448[M+1]
856	420[M+1] 344
857	341[M+1]
858	383[M+1]
860	370[M+1]
861	334[M+3] 332[M+1]
862	358[M+1]
864	392[M+1]
865	398[M+3] 396[M+1]
867	399[M+1]
868	430[M+1]
870	362[M+3] 360[M+1]
872	428[M+1]
873	351[M+1]
874	341[M+1]
877	399[M+1] 323
879	332[M+1]
880	363[M+3] 361[M+1]
882	426[M+1]
883	360[M+1]
884	320[M+1]
885	361[M+1]
886	380[M+1]
888	292[M+1]

924	376[M+1]
925	390[M+1]
927	355[M+1]
929	370[M+1]
932	380[M+3] 378[M+1]
934	507[M+1]
937	388[M+1]
938	366[M+1]
940	388[M+1]
942	378[M+1]
943	413[M+1]
945	372[M+1]
948	462[M+1]
949	363[M+1]
950	368[M+1]
951	412[M+1]
952	378[M+1]
953	318[M+1]
954	363[M+3] 361[M+1]
955	406[M+3] 404[M+1]
956	292[M+1]
957	398[M+3] 396[M+1]
958	310[M+1]
959	406[M+3] 404[M+1]
961	362[M+3] 360[M+1]
962	327[M+1]
963	392[M+1]

[Tabla 167]

965	438[M+3] 438[M+1]
967	425[M+3] 423[M+1]
968	413[M+1]
973	386[M+1]
975	407[M+3] 405[M+1]
976	358[M+1]
977	369[M+1]
979	395[M+1]
980	402[M+1]
981	382[M+3] 390[M+1]
982	366[M+1]
983	379[M+1]
985	408[M+1]
986	440[M+3] 438[M+1]
987	358[M+1]
988	294[M+1]
989	332[M+1]
991	356[M+1]
992	477[M+1]
993	416[M+3] 414[M+1]
995	425[M+3] 423[M+1]
996	416[M+3] 414[M+1]
997	363[M+3] 361[M+1]
999	336[M+1]

1036	350[M+1]
1038	364[M+1]
1040	317[M+1]
1041	407[M+1]
1042	382[M+1]
1045	425[M+3] 423[M+1]
1046	366[M+1]
1047	390[M+1]
1048	440[M+1]
1049	396[M+1]
1050	400[M+1]
1051	315[M+1]
1053	363[M+3] 361[M+1]
1054	360[M+1]
1057	427[M+1]
1058	360[M+1]
1060	381[M+3] 379[M+1]
1063	395[M+1]
1065	451[M+1] 449[M+1]
1066	485[M+1]
1070	380[M+3] 378[M+1]
1071	345[M+1]
1072	381[M+3] 379[M+1]
1073	397[M+1]
1075	342[M+1]
1077	344[M+1]
1078	370[M+1]

1000	388[M+1] 312
1001	374[M+1]
1002	400[M+1]
1003	384[M+1]
1004	397[M+1]
1007	448[M+1] 372
1009	368[M+1]
1011	419[M+1]
1012	316[M+1]
1013	431[M+1]
1015	372[M+1]
1016	470[M+1]
1017	413[M+1]
1018	386[M+1]
1019	433[M+3] 431[M+1]
1021	464[M+1]
1022	384[M+1]
1023	407[M+3] 405[M+1]
1024	346[M+1]
1025	455[M+3] 453[M+1]
1026	425[M+1]
1027	444[M+1]
1029	410[M+1]
1030	413[M+1]
1031	404[M+1]
1032	472[M+1] 396
1033	377[M+1]

1079	387[M+1]
1080	370[M+1] 294
1081	355[M+1]
1082	398[M+3] 396[M+1]
1083	318[M+1]
1085	439[M+3] 437[M+1]
1086	428[M+1]
1089	399[M+1]
1090	398[M+1]
1091	434[M+3] 432[M+1]
1092	398[M+3] 396[M+1]
1093	401[M+1]
1095	400[M+1]
1096	409[M+1]
1097	384[M+1]
1098	395[M+1]
1099	511[M+4] 510[M+3] 509[M+2] 508[M+1]
1101	350[M+1]
1102	442[M+1]
1103	397[M+1]
1105	372[M+1]
1106	346[M+1]
1108	383[M+1]
1112	445[M+1]

[Tabla 168]

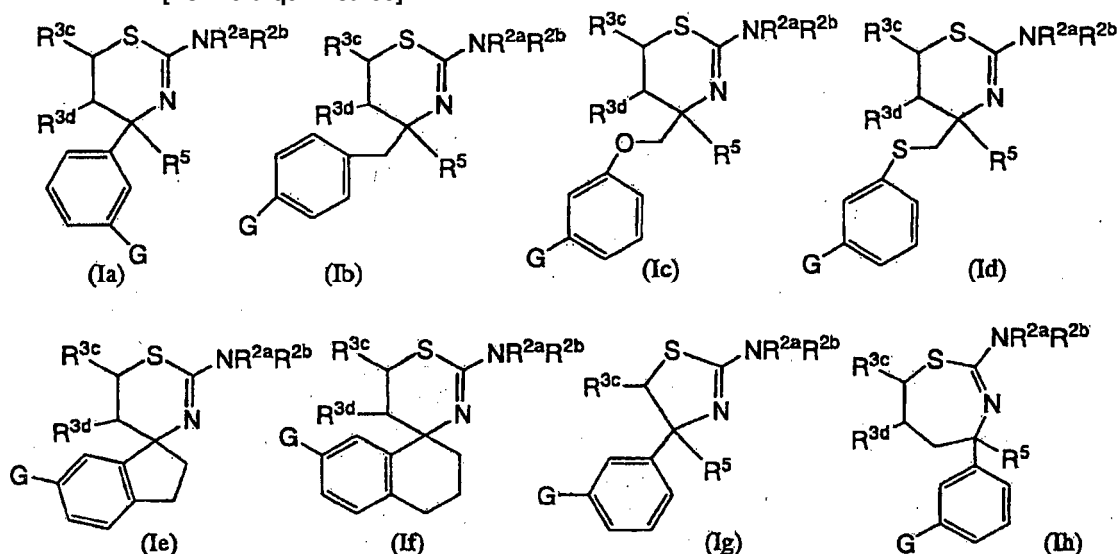
1113	358[M+1]
1117	394[M+1]
1118	336[M+1] 260
1121	392[M+3] 390[M+1]
1122	322[M+1]
1123	316[M+1]
1126	386[M+1]
1127	368[M+1]
1128	416[M+3] 414[M+1]
1129	341[M+1]
1130	432[M+1]
1134	396[M+1]
1136	396[M+3] 394[M+1]
1137	292[M+1]
1138	413[M+1]
1141	344[M+1]
1143	384[M+1]
1144	446[M+1]
1145	390[M+1] 314
1146	405[M+1]
1148	380[M+1] 304
1149	364[M+1]
1151	442[M+1]
1152	365[M+1]
1154	318[M+1]
1155	427[M+1]
1156	368[M+1]

1187	427[M+1]
1188	350[M+1]
1189	408[M+3] 406[M+1]
1190	386[M+1]
1191	377[M+1]
1192	335[M+1]
1195	412[M+3] 410[M+1]
1196	380[M+1]
1198	398[M+1] 322
1200	352[M+1]
1201	424[M+3] 422[M+1]
1202	369[M+1]
1203	420[M+1]
1204	398[M+3] 396[M+1]
1206	416[M+1]
1208	344[M+1]
1209	422[M+1]
1210	408[M+1]
1212	391[M+1]
1214	380[M+1]
1218	372[M+1]
1219	470[M+1]
1220	264[M+1]
1222	362[M+3] 380[M+1]
1225	413[M+1]
1226	374[M+1]
1227	425[M+1]

1157	366[M+1]
1158	415[M+3] 413[M+1]
1159	414[M+3] 412[M+1]
1162	370[M+1] 294
1163	416[M+3] 414[M+1]
1164	396[M+1] 320
1165	361[M+1]
1167	424[M+1] 348
1168	428[M+1]
1169	422[M+1]
1170	411[M+1]
1171	390[M+3] 388[M+1]
1173	351[M+1]
1174	342[M+1]
1175	430[M+1]
1176	345[M+1]
1177	376[M+3] 374[M+1]
1178	351[M+1]
1179	344[M+1]
1180	398[M+3] 396[M+1]
1182	426[M+1]
1183	376[M+3] 374[M+1]
1186	374[M+1] 298

1229	455[M+3] 453[M+1]
1231	413[M+1]
1232	340[M+1]
1233	394[M+1]
1234	416[M+3] 414[M+1]
1235	427[M+1]
1236	348[M+1] 272
1237	353[M+1]
1238	419[M+1]
1239	416[M+3] 414[M+1]
1246	474[M+1]
1248	414[M+1]
1249	336[M+1]
1250	352[M+1]
1251	393[M+1]
1252	357[M+1]
1253	430[M+1]
1254	412[M+1]
1256	333[M+1]
1259	356[M+1]
1260	348[M+1]
1270	374[M+1]
1282	362[M+1]

[Fórmula química 66]



En las fórmulas estructurales anteriores (Ia) a (Ih), la combinación de $NR^{2a}R^{2b}$, R^{3c} , R^{3d} , R^5 y G ($NR^{2a}R^{2b}$, R^{3c} , R^{3d} , R^5 , G) son los siguientes compuestos. (NHMe,H,H,Me,CONHPh), (NHMe,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHMe,H,H,Me,NEC OPh), (NHMe,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,H,Me,NHCONHPh), (NHMe,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHMe,H,H,Et, CONHPh), (NHMe,H,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,H,H,Et,NHCOPh), (NHMe,H,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,H,Et, NHCON HPh), (NHMe,H,H,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,H,H,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,H, H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,H,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,H,H,CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHMe,H,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,H,Me,Me, CONHPh), (NHMe,H,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHMe,H, Me,Me,NH-COPh), (NHMe,H,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,Me,Me,NHCONHPh), (NHMe,H,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHMe,H, Me,Et,CONHPh), (NHMe,H,Me,Et,C ONH-3-piridilo), (NHMe,H,Me,Et,NHCOPh), (NHMe,H,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,Me,Et,NHCONHPh), (NHMe,H,Me,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,H,Me,Cl-12OH, CONHPh), (NHMe,H,Me,CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NHMe,H,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NH Me, H, Me,CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHMe,H,Ph, Me, CONHPh), (NHMe,H,Ph, Me, CONH-3-piridilo), (NHMe,H,Ph, Me, NHCOPh), (NHMe,H,Ph,Me, NHCO-2-furilo), (N HMe,H,Ph,Me,NHCONHPh), (NHMe,H,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHMe,H,Ph,Et,C ONHPh), (NHMe,H,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,H,Ph,Et,NHCOPh), (NHMe,H,P h,Et, NHCO-2-furilo), (NHMe,H,Ph,Et,NHCONHPh), (NHMe,H,Ph,Et,NHCOCONH Ph), (NHMe,H,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NH Me,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe, H,Ph,C H₂OH,NHCONHPh), (NHMe,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,H,OH,Me,CO NHPh), (NHMe,H,OH,Me, CONH-3-piridilo), (NHMe,H,OH,Me,NHCOPh), (NHMe,H, OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,OH,Me,NHCONHPh), (NHMe,H,OH,Me,NHCOC ONHPh), (NHMe,H,OH,Et,CONHPh), (NHMe,H,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,H, OH,Et, NHCOPh), (NHMe,H,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,OH,Et,NHCONHPh), (NHMe,H,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,H, OH,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,H,OH ,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,H,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,H,OH, CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,H,OH,CH₂OH,NH COCONHPh), (NHMe,Me,H, Me,CONHPh), (NHMe,Me,H,Me,CONH-3-piridilo), (NH Me,Me,H,Me,NHCOPh), (NHMe,Me,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,H,Me,NHCO NHPh), (NHMe,Me,H,Me,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,H,Et,CONHPh), (NHMe,Me, H,Et, CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,H,Et,NHCOPh), (NHMe,Me,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,H,Et,NHCONHPh), (NHMe, Me,H,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,Me,H,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,Me,H,C H₂OH,CONHPh), (NHMe,Me,Me,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,Me,H, CH₂OH,N HCOPh), (NHMe,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,Me,H,CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHMe,Me,Me,Me,CONHPh), (NHMe,Me ,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,Me,Me,NHCOPh), (NHMe,Me,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,Me,Me,NHCONHPh), (NHMe,Me,Me,Me,NHCOCONHPh), (NH Me,Me, Me,Et,CONHPh), (NHMe,Me,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,Me,Et,NH COPh), (NHMe,Me,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,Me,Et,NHCONHPh), (NHMe, Me,Me,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,Me,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,Me, Me,CH₂ OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me, Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCO CONHPh), (NHMe,Me,Ph,Me,CONHPh), (NHMe,Me,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NH Me,Me,Ph,Me,NHCOPh), (NHMe,Me,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,Ph,Me,NH CONHPh), (NHMe,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,Ph,Et,CONHPh), (NHMe,Me,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,Ph, Et,NHCOPh), (NHMe,Me,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,Ph,Et,NHCONHPh), (NHMe,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,P h,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe, Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,OH,Me,CON HPh), (NHMe,Me,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHMe, Me,OH,Me,NHCOPh), (NHMe, Me,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,OH,Me,NHCONHPh), (NHMe,Me,OH,Me,N HCOCONHPh), (NHMe,Me,OH,Et,CONHPh), (NHMe,

Me,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,OH,Et,NHCOPh), (NHMe,Me,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,OH,Et, NH-CONHPh), (NHMe,Me,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Me,OH,CH₂OH,CONH Ph), (NHMe,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,Me,OH,CH₂OH,NH-CONHPh), (NH Me,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,H,Me,CONHPh), (NHMe,Ph,H,Me ,CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,H,Me,NHCOPh), (NHMe,Ph,H,Me,NHCO-2-furilo), (N HMe,Ph,H,Me,NHCONHPh), (NHMe,Ph,H,Me,NHCO- CONHPh), (NHMe,Ph,H,Et,C ONHPh), (NHMe,Ph,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,H,Et,NHCOPh), (NHMe,Ph, H,Et, NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,H,Et,NHCONHPh), (NHMe,Ph,H,Et,NHCOCONH Ph), (NHMe,Ph,H,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NH Me,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe, Ph,H,C H₂OH,NHCONHPh), (NHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,Me,Me,C ONHPh), (NHMe,Ph,Me,Me, CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,Me,Me,NHCOPh), (NHMe ,Ph,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,Me,Me,NHCONHPh), (NHMe,Ph,Me,Me,NH COCONHPh), (NHMe,Ph,Me,Et,CONHPh), (NHMe,Ph,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NH Me,Ph,Me, Et,NHCOPh), (NHMe,Ph,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,Me,Et,NHCO NHPh), (NHMe,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh), (NH Me,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe, Ph, Me,CH₂OH,NHCO-2-furyl), (NHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,Ph,Me,C H₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,Ph,Me,CONHPh), (NHMe,Ph,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,Ph,Me,NHCOPh), (NHMe,Ph,Ph,Me,NH-CO-2-furilo), (NHMe,Ph,Ph,Me,NHCONHPh), (NHMe,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,Ph,Et,CONHPh), (NHMe, Ph,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,Ph,Et,NHCOPh), (NHMe,Ph,Ph,Et, NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,Ph,Et,NH-CONHPh), (NHMe,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHMe,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe, Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,Ph,CH₂ OH,NHCONHPh), (NHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,OH,Me,CO NHPh), (NHMe,Ph,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHMe, Ph,OH,Me,NHCOPh), (NHMe, Ph,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,OH,Me,NHCONHPh), (NHMe,Ph,OH,Me,NH CO- CONHPh), (NHMe,Ph,OH,Et,CONHPh), (NHMe,Ph,OH,Et,CONH-3-piridilo), (N HMe,Ph,OH,Et,NHCOPh), (NHMe,Ph, OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHMe,Ph,OH,Et,NH CONHPh), (NHMe,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHMe,Ph,OH,CH₂OH, CONHPh), (NHMe,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHMe,Ph,OH,CH₂OH,NH-CO-2-furilo), (NHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHMe,Ph, OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Me,NHCO- CONHPh), (NH CH₂CH₂OH,H,H,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Et,Et,NH-COPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂ OH,H,H,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,Et,NHCO- CONHPh), (NHCH₂CH₂ OH,H,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHC H₂CH₂OH, H,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,H,CH₂OH,NHCO CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H, Me,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Me,NHC OCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,CONH -3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,Et,NHCO CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂ OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH, H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHC H₂CH₂OH,H,Me, CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NH-CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et, CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph, Et,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH, NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,C H₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCO-CONHPh), (NHCH₂CH₂ OH,H,OH,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂C H₂OH,H,OH, Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂C H₂OH, H, OH, Me, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH, H, OH, Et, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHC H₂CH₂OH, H,OH, CH₂OH,CONH Ph), (NHCH₂CH₂OH,H,OH, CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,O H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,H,O H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me, H,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂O H,Me,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂O H, Me,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂ OH,Me,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂ OH,Me,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,NHCOPh), (NHCH₂CH₂ OH,Me,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂ OH,Me,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,

- CH₂OH,N HCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me ,Me,Me,CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH, Me,Me,Me,NHCOPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,NH-CO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH ,Me,Me,Me,NHCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂C H₂OH,Me,Me,Et,CONHPh),
 5 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂ CH₂OH,Me,Me,Et,NHCOPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂ CH₂OH,Me,Me,Et,NHCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,Et,NH-COCONHPh), (NH CH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Me,CH₂ OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,Me, CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂O
 10 H,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,CONHPh), (NH-CH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,CONH-3-
 piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCOPh), (NH CH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,
 Ph,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCOPh),
 (NHCH₂CH₂OH, Me,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCONH Ph),
 15 (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH, CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me, Ph,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂C H₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NH-CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCON HPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Me,CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Me,CONH-3 piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Me,
 20 NHC O-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Me, NHCOCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH, Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Et,NH-
 COPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,O H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,Et,NHCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,OH, Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CH
 2OH,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh),
 25 (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Me, OH,CH₂O H,NHCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂ OH,Ph,H,Me,CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂ OH,Ph,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Me,NHCO-
 2-furilo), (NHCH₂CH₂O H,Ph,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Me,NHCOCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Et, CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂
 30 OH,Ph,H,Et,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Et, NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH, Ph,H,Et,NHCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂O H, Ph,H,CH₂OH,CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHC H₂CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),
 CHHCH₂CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,H,
 CH₂OH,NH COCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Me,C ONH-3-piridilo),
 35 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Me ,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Me,NH-
 CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me, Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Et,CONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,
 Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,P h,Me,Et,NHCOCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me, CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 40 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph, Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,
 Ph,Ph,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCOPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCONHPh),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,
 45 Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂C H₂OH,Ph,Ph,Et,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH
 2OH,Ph,Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂
 CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph, CH₂OH,NH CO-2-furilo),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,Ph ,CH₂OH,NHCO- CONHPh),
 50 (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,CONHPh), (NHCH₂CH₂OH ,Ph,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph, OH, Me,
 NHCOPh), (NHCH₂CH₂ OH,Ph,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH₂
 CH₂OH,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,CONHPh), (NHC H₂CH₂OH,Ph,OH,Et,CONH-3-
 piridilo), (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCOPh), (NH CH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,NH-CONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh),
 55 (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,CON HPh), (NHCH₂CH₂OH, Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH, CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NH-CO-2-furilo), (NHCH₂CH₂
 OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CH₂OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,H,H,Me,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHC H₂CONH₂,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,H,Me,NHCO-
 60 CONHPh), (NH CH₂CONH₂,H,H,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH
 2CONH₂,H,H,Et,NH-COPh), (NHCH₂CONH₂,H,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,H,H,Et,NHCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,H,Et,NHCO- CONHPh), (NHCH₂CON H₂,H,H,CH₂OH,CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHC H₂CONH₂, H,H,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCONHPh),
 65 (NHCH₂CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCO CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,
 CONH -3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHCO-2-furilo),

- (NHCH₂CONH₂,H, Me,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Me,NHC OCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,CONH -3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCO-2- furilo),
 5 (NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,Et,NHCO CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me, CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂ OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂, H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHC H₂CONH₂,H,Me, CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCO-2-furilo),
 10 (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et, CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,H,Ph, Et,NHCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),CNHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H, Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH, NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph, CH₂OH,NHCO-2- furilo), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,C H₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCO- CONHPh), (NHCH₂CO NH₂,H,OH,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂C ONH₂,H,OH, Me,NHCOPh),
 15 (NHCH₂CONH₂,H,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CO NH₂,H,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H, OH,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂ CONH₂,H,OH,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂C ONH₂,H,OH,Et,NHCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,H,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH, CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,NH CO-2- furilo), (NHCH₂CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,H,OH, CH₂OH,NHCOCONHPh),
 20 (NHCH₂CONH₂,Me, H,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂, Me,H,Me,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂, Me,H,Me,NHCO-2-furilo),
 25 (NHCH₂CONH₂,Me,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH 2,Me,H,Me,NHCOCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH 2,Me,H,Et,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH 2,Me,H,Et,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,H,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CONH 2,Me,H,Et,NHCO- CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CO NH₂,Me,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 30 (NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me, Me,Me,CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Me,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂, Me, Me, Me, NHCOPh), (NHCH₂CONH₂, Me, Me, Me, NH-CO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂ ,Me,Me,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Me,Me,NHCOCONHPh),
 (NHCH₂C ONH₂,Me,Me,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂ CONH₂,Me,Me,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂ CONH₂,Me,Me,Et,NHCONHPh),
 35 (NHCH₂CONH₂,Me,Me,Et,NHCOCONHPh), (NH CH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,Me,Me,CH₂ OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Me,Me, CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CONH 2,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Me,CONHPh), (NH-CH₂CONH₂,Me,Ph,Me,CONH-3- piridilo),
 40 (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Me,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me, Ph,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂, Me,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,Et, NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,C ONHP), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 45 (NHCH₂CONH₂,Me,P h, CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CO NH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONH Ph),
 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,OH, Me,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,NHC O-2-furilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Me, NHCOCONHPh),
 50 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et, CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,OH, Et,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,O H,Et,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CO NH₂,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Me, OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo),
 55 (NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂O H,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CON H₂,Ph,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂, Ph,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CON H₂,Ph,H,Me,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂ ,Ph,H,Me,NHCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CON H₂,Ph,H,Et, CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et, CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH 2,Ph,H,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et, NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Ph ,H,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,P h,H,CH₂OH,CONHPh),
 60 (NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂ CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,H, CH₂OH,NHC OCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,CO NH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me, NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Me,NH- CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me, Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,CONHPh),
 65 (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et, CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Ph, Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,P h,Me,Et,NHCOCONHPh),

- (NHCH₂CONH₂,Ph,Me, CH₂OH,CONHPh), (NHCH₂CO NH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Me,CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph, Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,
 5 Ph,Ph,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH 2,Ph,Ph,Me,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH2 ,Ph,Ph,Me,NH-CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CO NH₂,Ph,Ph,Et,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,
 Et,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CO NH₂,Ph,Ph,Et,NHCOPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CON
 10 H₂, Ph,Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂C ONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph, CH₂OH,NHC O-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,Ph,C H₂OH,NHCO- CONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Me,CONHPh), (NHCH₂CONH₂,P
 15 h,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,Ph, OH, Me, NHCOPh), (NHCH₂CONH 2,Ph,OH,Me,NHCO-2-furilo),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH₂C ONH₂,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Et,CONHPh), (NHCH₂ CONH₂,Ph,OH,Et,CONH-3-piridilo),
 20 (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Et,NHCOPh), (NHCH 2CONH₂,Ph,OH,Et,NFiCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,Et,NH-
 CONHPh), (NH CH₂CONH₂,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh),
 (NHCH₂CONH₂, Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂ OH,NHCOPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂H,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CONH₂,P h,OH,CH₂OH,NHCONHPh),
 (NHCH₂CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),
 25 (NH-CH (Bn)CONH₂,H,H,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,H,Me,NH-COPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H, H,Me,NH COCONHPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,H,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,Et,C ONH-3-piridilo), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,H,H,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,Et ,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,Et,NH-
 30 CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H, H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCH
 (Bn)CO NH₂,H,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NH-CO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH, NHCONHPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NH-CH (Bn)CON H₂,H,Me,Me,CONHPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (B n)CONH₂,H,Me,Me, NHCOPh), (NHCH
 35 (Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHC H (Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCONHPh), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,H,Me,Me,NHCOCONH Ph), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,Et,
 CONH-3 -piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,Et,NH CO-2-furilo), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,H,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me, Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,
 40 CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Bn)CO NH₂,H,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,
 NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Me,CH₂ OH,NHCONHPh),
 (NH-CH (Bn)CONH₂,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn) CONH₂,H,Ph,Me,CONHPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,Ph, Me,CONH-3-piridilo), (NHC H (Bn)CONH₂,H,Ph, Me, NHCOPh), (NHCH
 45 (Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCONHPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,Ph,Me,NHCOCO NHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,Et, CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,Et,CON
 H-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂, H,Ph,Et, NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H, Ph,Et,NHCOCONHPh), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Bn)C ONH₂,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,
 50 Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,CH 2OH,NH-
 CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (B n)CONH₂,H,OH,Me,CONHPh), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,H,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,Me,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,Me,
 55 NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,Me,NH COCONHPh), (NH-
 CH (Bn)CONH₂,H,OH,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH, Et,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,OH,Et,NH-COPh), (NHCH (Bn)CONH₂, H,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,OH,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)C ONH₂, H,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCH
 60 (Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,H,OH,CH₂ OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NH-CH (Bn)CON
 H₂,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,H,OH,CH₂OH,NHCOCONH Ph), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,Me,H,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,Me,
 65 NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,Me, NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,Me,NHCONHPh), (HCH
 (Bn)CONH₂,Me,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CON H₂,Me,H,Et,
 CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn) CONH₂,Me,H,Et,NHCO-2-furilo), (NH-CH
 (Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCONHPh), (NHC H (Bn)CONH₂,Me,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,
 CH₂OH,CON HPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,
 H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (B n)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh),
 (NH-CH (Bn)CONH₂,Me,H,CH₂OH,NHCO CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me, Me, Me,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH 2,Me,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,
 Me,Me,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,Et,NH COPh),
 65 (NH-CH (Bn)CONH₂,Me,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,E t,NHCONHPh), (NHCH
 (Bn)CONH₂,Me,Me,Et, NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH 2,Me,Me,CH₂OH,CONHPh), (NHCH

(Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂O H,NHCO-2-furilo), (NH-CH (Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Me, N HCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Me,NHCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,Et,NHCOCO NHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NH-COPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NH CONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CON H₂,Me,OH,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me, OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHC H (Bn)CONH₂,Me,OH,Me,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,Me,NH COCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,O H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,Et,NHCOPh), (NH-CH (Bn)CON H₂,Me,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH, Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,CH₂OH,CON HPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh),CNHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NH CH (Bn)CONH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Me,OH,CH₂O H,NHCOCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,H,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,P h,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Me,NH-COPh), (NHCH (Bn)CO NH₂,Ph,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Me,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Et,CONH-3-piridilo), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,H,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Et,NHC ONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H, CH₂OH,CONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (B n)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph, H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,CO NHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me ,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Et, NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,P h,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh), (NH-CH (Bn) CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂, Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,C H₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,CONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me, NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,P h,Me,NHCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NH-CH (Bn)C ONH₂,Ph,Ph,Et,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et, NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH(Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,Et,NHCOCO NHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph, CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,P h,OH,Me,CONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn) CONH₂,Ph,OH, Me,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NH CH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,NHCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Me,NHCOC ONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Et, CONH-3-piridilo), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Et,NHCOPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph ,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,OH,Et,NHCONHPh), (NHCH (Bn)C ONH₂,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Bn)CONH₂,Ph,OH,C H₂OH,NH-COPh), (NHCH (Bn)CONH₂, Ph,OH, CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Bn) CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NH-CH (Bn)CONH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCO CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,Me, NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H, Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H, Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H, Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,CH₂OH,CONHPh), (NH-CH (Me) CH₂OH,H,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H, CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,H,CH₂ OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NH CH (Me)CH₂OH,H,Me,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Me,NH-CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Me,NHCO CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Et,CONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,Me,Et,C ONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Et,NH-CO-2-futilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂O H,H,Me,Et,NHCOCONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,Me,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,

Me,CH₂OH,N HCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H ,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Me,CONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Me, NHCOCONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,Ph,Et,CONHPh),CNHCH (Me)CH₂OH,H,P h,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Et,NH-COPh), (NHCH (Me)CH₂O H,H,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONH Ph), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,OH,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Me,CON H-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH, Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Me,NHCONHPh), (NH-CH (Me)CH₂O H,H,OH,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Et,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Et, CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCOPh), (NH CH (Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,H,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,H,OH,C H₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂ OH,Me,H, Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCO-2-furilo), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H, Et, CON HPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH-Me,H,Et ,NHCOPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂ OH,Me,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,H,CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH, Me,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂ OH,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Me, CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Me,NH COPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me, Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me, Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me,Me,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Et, NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,Et,NHCO CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,CONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me, Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NH CH (Me)CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Me,CH₂O H,NHCONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me, Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Me, NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH, Me,Ph,Et,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me ,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Et,NHCOPh), (NH-CH (Me)CH₂ OH,Me,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,Et, NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,CON HPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHC H (Me)CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Me,Ph,CH₂OH,N HCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH, Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)C H₂OH, Me,OH, Me, NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH, Me,OH, Me, NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,Et,CO NHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH, Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,O H,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NH-CH (Me)CH₂O H,Me,OH,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHC H (Me)CH₂OH,Me, OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH, NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H, Me,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH, Ph,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH ,Ph,H,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂ OH,Ph,H,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,Me,NHCOCONHPh), (NHC H (Me)CH₂OH,Ph, H,Et,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCOPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NH-CH (Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph, H,CH₂OH,NHC ONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH, Ph,Me,Me, CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me) CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCOPh), (NH-CH (Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHC H (Me)CH₂OH,Ph,Me,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me, Me,NHCOCO NHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,C ONH-3-piridilo), (NH-CH (Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph, Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CH₂OH,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH

[illegible]

HMe,Me,Me,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe, Me, Me, CH₂OH,CONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me, Me, CH₂OH,NHCOPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHC H (Me)CONHMe,Me,Me,CH₂OH,NH-CONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,Me,CH₂ OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Me,CONHPh), (NH-CH (Me)CON
 5 HMe,Me,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Me,NHCOPh), (NH CH (Me)CONHMe,Me,
 Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Me,NHC ONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Me,NHCO-
 CONHPh), (NH CH (Me)CONHMe, Me,Ph,Et,CONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me,
 Ph,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,Et,NHC OCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,
 10 CONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,P h,CH₂OH, NHCONHPh), (NH-CH (Me)CONHMe,Me,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,OH,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CON- HMe,Me,OH,Me,CO NH-3-piridilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe, Me,OH,Me,NH-CO-2-furilo), (NHCH
 15 (Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,OH,Me,NHCOCONHPh), (NH-CH
 (Me)CONHMe,Me,OH,Et,CON HPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me ,
 OH,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CO NHMe,Me,OH,Et,NHCONHPh),
 (NH-CH (Me)CONHMe,Me,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH
 (Me)CON- HMe,Me,OH,C H₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH
 20 (Me)CONHMe,Me, OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CONHMe,Me,OH,CH₂O H,NHCONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Me,OH, CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,Me,CONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,Me,NHCOPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CON- HMe,Ph,H,Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H
 ,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,Et, CONHPh), (NHCH (Me)CONH Me,Ph,H,Et,CONH-3-piridilo),
 25 (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,Et,NHCOPh), (NHCH (M e)CONHMe,Ph,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,H,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,Et,NH-COCONHPh),NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,H,CH₂O H,CONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)C
 ONHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CON-
 HMe,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph, H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH
 30 (Me)CONHMe,Ph,Me, Me,CONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Me,Me,NHCO Ph), (NH-CH (Me)CONHMe,Ph,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Me, Me,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe, Ph,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)C
 ONHMe,Ph,Me,Et,CONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Me,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CON-
 35 HMe,Ph,Me,Et,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Me, Et,NHCOCONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH, CONHPh), (NHCH (Me) CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH, NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CON
 HMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NH-CH (Me)CONHMe,Ph,Me,CH₂OH,NHCOC ONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,CONHPh), (NHCH (Me)CON- HMe,Ph,Ph, Me,CONH-3-piridilo), (NHCH
 40 (Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCOPh), (NHCH (Me)CON HMe,Ph,Ph,Me,NH-CO-2-furilo), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCONHPh), (NH CH (Me)CONHMe,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NH-CH
 (Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,CO NHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph ,
 Ph,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CON HMe,Ph,Ph,Et,NHCONHPh),
 (NH-CH (Me)CONHMe,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHCH
 45 (Me)CONHMe, Ph,Ph,CH₂O H,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)C
 ONHMe,Ph,Ph, CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NHC ONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,Ph,CH₂OH,NH-COCONHPh), (NHCH (Me)CON HMe,Ph,OH,Me,CONHPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,Me,NHCOPh), (NHCH
 (Me)CONHMe,Ph,OH,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph, OH,Me,NHCONHPh), (NHCH
 50 (Me)CONHMe,Ph, OH,Me,NHCOCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,Et,CONHPh), (NHCH (Me)C
 ONHMe,Ph,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,Et,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,
 Ph,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,Et,N HCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,Et,NHCO-
 CONHPh), (NHCH (Me)CONH Me,Ph,OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-
 piridilo), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,O H,CH₂OH,NHCO-2-furilo),
 55 (NH-CH (Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCH (Me)CONHMe,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh),
 (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Me,CONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Me,NH-
 COPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCOCH
 (iPr)OH,H,H, Me,NHCOCON HPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Et,CONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Et,CONH-3-
 piridilo), (NH-COCH (iPr)OH,H,H,Et,NHCOPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Et,NHCO-2-furilo), (NHCOCH
 60 (iPr)OH,H,H,Et,NHCONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,Et,NHCOCO NHPh), (NHCOCH
 (iPr)OH,H,H,CH₂OH,CONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,H,CH₂O H,CONH-3-piridilo), (NHCOCH
 (iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHCOCH (iPr)OH ,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NH-COCH
 (iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHC OCH (iPr)OH,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,Me,
 Me,CONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHCOCH (iPr)OH,H,Me,Me,NH COPh), (NH-COCH
 65 (iPr)OH,H,Me,Me,NHCO-2-furilo), (NHCOCH (iPr)OH,H,Me,Me,N HCONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,Me,Me,NH-
 COCONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H, Me,Et,CONHPh), (NHCOCH (iPr)OH,H,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHCOCH

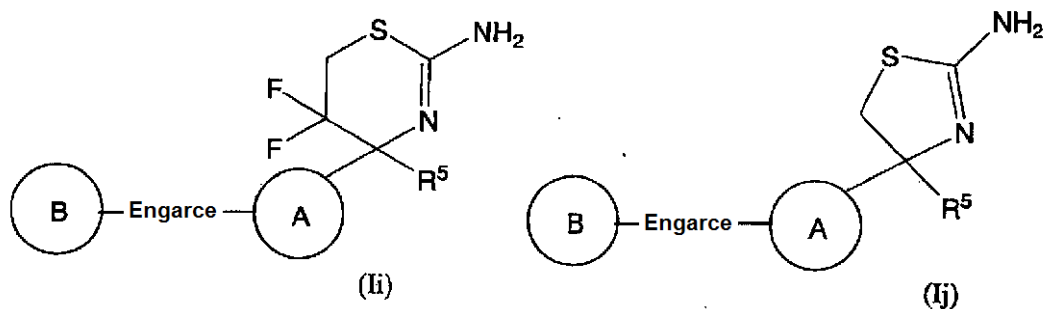
[illegible]

(iPr)OH,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCOC H (iP r)OH, Ph,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph,Me,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Me,CH₂OH,NH-CONHPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph,Me,CH₂O H,NHCOCONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Me,CONHPh), (NH-COC H (iPr)OH,Ph,
Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Me,NHCOPh), (NHCOC H (iPr)O H,Ph,Ph,Me,NH-CO-2-furilo),
5 (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Me,NHCONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Me,NHCOCONHPh), (NH-COC H
(iPr)OH,Ph,Ph,Et,CONHPh), (NH COC H (iPr)OH,Ph,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Et,NH-
COPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,Et,NHCON HPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph, Ph,Et,NHCOCONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,CH 20H,CONHPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph,Ph,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHCOC H (iP r)OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHCOC H
10 (iPr)OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph,Ph,CH₂OH, NHCOCONHPh), (NH-COC H (iPr)OH,Ph,OH,Me,CONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,
OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,OH,Me, NHCOPh), (NHCOC H (iPr) OH,Ph,OH,Me,NHCO-2-furilo)
(NHCOC H (iPr)OH,Ph,OH,Me,NHCONHPh), (NHC O CH (iPr)OH,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph,OH,Et,CONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,OH,Et,CONH- 3-piridilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,OH,Et,NHC
Oph), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph, OH,Et,N HCONHPh), (NHCOC H
15 (iPr)OH,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph, OH,CH₂OH,CONHPh), (NHCOC H
(iPr)OH,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHC OC H (iPr)OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCOPh), (NHCOC H (iPr)OH,
Ph,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NHCOC H (iPr)OH,Ph,O
H,CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,H,H,Me,CONHPh), (NHSO₂Me,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,
20 H,H,Me,NHCOPh), (NHSO₂Me,H, H,Me,NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me,H,H,Me,NHCO NHPh),
(NHSO₂Me,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,H,H,Et, CONHPh), (NHS O₂Me,H,H,Et,CONH-3-piridilo),
(NHSO₂Me,H,H,Et,NHCOPh), (NHSO₂Me,H,H,Et, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me,H,H,Et,NHCONHPh),
(NHSO₂Me,H,H,Et,NHCOCON H Ph), (NHSO₂Me, H, H,CH₂OH,CONHPh), (NHSO₂Me,H,H,CH₂OH,CONH-3-
piridilo), (NHSO₂Me,H,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHSO₂Me,H,H,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (N
25 HSO₂Me,H,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHSO₂Me,H,H,CH₂OH,NHCOCONHPh), (N HSO₂Me,H,Me,Me, CONHPh),
(NHSO₂Me,H,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, H,Me,Me,NHCOPh),CNHSO₂Me,H,Me,Me,NHCO-2- furilo),
(NHSO₂Me,H,Me,Me,N HCONHPh),CNHSO₂Me,H,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,H,Me,Et,CONHPh),
(NHSO₂Me,H,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,Me,Et,NHCOPh), (NHSO₂Me,H, Me, Et,NHCO-2-furilo),
(NHSO₂Me,H,Me,Et,NHCONHPh), (NHSO₂Me,H,Me,Et ,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,H,Me,CH₂OH,CONHPh),
30 (NHSO₂Me,H,Me,CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,Me,CH₂OH,NHCOPh),CHSO₂Me,H,Me,CH₂OH, NHCO-
2-furilo), (NHSO₂Me,H,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NHSO₂Me,H,Me,CH₂OH ,NHCOCONHPh),
(NHSO₂Me,H,Ph,Me, CONHPh), (NHSO₂Me,H,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,Ph,Me,NHCOPh),
(NHSO₂Me,H,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NHS O₂Me,H,Ph,Me,NHCONHPh), (NHSO₂Me,H,Ph,Me,NHCOCONHPh),
(NHSO₂Me, H,Ph,Et,CONHPh), (NHSO₂Me,H,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,Ph,Et,NH COPh),
35 (NHSO₂Me,H,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, H,Ph,Et,NHCONHPh), (N HSO₂Me,H,Ph,Et,NHCOCONHPh),
(NHSO₂Me,H,Ph,CH₂OH,CONHPh), (NHSO₂ Me,H,Ph, CH₂OH,CONH-3-piridilo),
(NHSO₂Me,H,Ph,CH₂OH,NHCOPh), (NHSO₂ Me,H,Ph,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me,
H,Ph,CH₂OH,NHCONHPh), (NHSO₂ Me,H,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,H,OH,Me,CONHPh),
(NHSO₂Me,H ,OH,Me,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,OH,Me,NHCOPh), (NHSO₂Me,H,OH,Me, NHCO-2-furilo),
40 (NHSO₂Me,H,OH,Me,NHCONHPh), (NHSO₂Me,H,OH,Me,NHCOC ONHPh), (NHSO₂Me,H,OH),Et,CONHPh),
(NHSO₂Me,H,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,OH,Et,NHCOPh), (NHSO₂Me,H,OH,Et,NHCO-2-furilo),
(NHSO₂Me,H ,OH,Et,NHCONHPh), (NHSO₂Me,H,OH,Et,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,H,OH,C H₂OH,CONHPh),
(NHSO₂Me,H,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,H,OH,C H₂OH,NHCOPh),
(NHSO₂Me,H,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me,H,OH,CH 2OH,NHCONHPh),
45 (NHSO₂Me,H,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,Me,H, Me, CONHPh), (NHSO₂Me,Me,H,Me,CONH-3-
piridilo), (NHSO₂Me,Me,H,Me,NHCO Ph), (NHSO₂Me, Me, H, Me, NHCO-2-furilo),
(NHSO₂Me,Me,H,Me,NHCONHPh), (NH SO₂Me,Me,H,Me,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,Me,Me,Et,CONHPh),
(NHSO₂Me,Me ,H,Et,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,Me,H,Et,NHCOPh), (NHSO₂Me,Me,H,Et,NHC O-2-furilo),
(NHSO₂Me,Me,H,Et, NHCONH Ph), (NHSO₂Me, Me,H,Et,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,Me,H,CH₂OH,CONHPh),
50 (NHSO₂Me,Me,H,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCOPh), (NHSO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCO-
2-furilo), (NHSO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NHSO₂Me,Me,H,CH₂OH,NHCOCONHPh),
(NHSO₂Me,Me,Me,Me, CONHPh), (NTiSO₂Me,Me,Me,Me,CONH-3-piridilo), (NH SO₂Me,Me,Me,Me,NHCOPh),
(NHSO₂Me,Me,Me,Me,NHCO-2-furilo), (HSO₂Me,Me,Me,Me,NHCONHPh),
(NHSO₂Me,Me,Me,Me,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,Me,Me,Et, CONHPh), (NHSO₂Me,Me,Me,Et,CONH-3-piridilo),
55 (NHSO₂Me,Me,Me,Et,NH COPh), (NHSO₂Me,Me,Me,Et,NHCO-2- furilo), (NHSO₂Me,Me,Me,Et,NHCONHPh),
(NHSO₂Me,Me,Me,Et,NHCOCONHPh), (NHSO₂Me,Me,Me,CH₂OH, CONHPh), (NH SO₂Me,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo),
(NHSO₂Me,Me,Me,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me,Me,Me,CH₂OH,NHCOPh), (NHSO₂Me,Me,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh

(NHSO₂Me, Me, OH, Me, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Me, OH, Me, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Me, OH, Me, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Me, OH, Et, CONHPh), (NHSO₂Me, Me, OH, Et, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Me, OH, Et, NHCOPh), (NHSO₂Me, Me, OH, Et, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Me, OH, Et, NHCONHPh), CNHSO₂Me, Me, OH, Et, NHCO-CONHPh), (NHSO₂Me, Me, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHSO₂Me, Me, OH, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Me, OH, CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Me, OH, CH₂OH, NHC ONHPh), (NHSO₂Me, Me, OH, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, H, Me, CON BPh), (NHSO₂Me, Ph, H, Me, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, H, Me, NHCOPh), (NH SO₂Me, Ph, H, Me, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, H, Me, NHCONHPh), (NHSO₂Me, P h, H, Me, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, H, Et, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, H, Et, CO NH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, H, Et, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, H, Et, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, H, Et, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, H, Et, NHCOCONHPh), (NHSO₂ Me, Ph, H, CH₂OH, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, H, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NHSO₂ Me, Ph, H, CH₂OH, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, H, CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, H, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHSO₂ Me, Ph, Me, Me, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, Me, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Me, Me, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, Me, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, Me, Me, N HCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, Me, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, Et, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, Et, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Me, Et, NHCOPh), (NHS O₂Me, Ph, Me, Et, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, Me, Et, NHCONHPh), (NHSO₂Me, P h, Me, Et, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, CH₂OH, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Me, CH₂OH, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Me, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Me, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Me, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Me, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Me, N HCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Me, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Me, NHCOC ONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Et, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Et, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Et, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Et, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, P h, Ph, Et, NH-CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, Et, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, C H₂OH, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, Ph, CH₂OH, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, Ph, C H₂OH, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, Ph, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, Me, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, Me, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, OH, Me, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, Me, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, OH, Me, NHCON HPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, Me, NHCOCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, Et, CONHPh), (N HSQ₂Me, Ph, OH, Et, CONH-3-piridilo), (NHSO₂Me, Ph, OH, Et, NHCOPh), (NHSO₂Me , Ph, OH, Et, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, OH, Et, NH-CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, CH₂OH, CONHPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, CH₂OH, CH₂OH, CONH-3-piridilo), CNHSO₂Me, Ph, OH, CH₂OH, NHCOPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NHSO₂Me, Ph, OH, CH₂OH, NHCONHPh), (NHSO₂Me, Ph, OH, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NH₂, H, H, Me, CONHPh), (NH₂, H, H, Me, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, H, Me, NHCOPh), (NH₂, H, H, Me, NHCO-2-furilo), (NH₂, H, H, Me, NHCONHPh), (NH₂, H, H, Me, NHCOC ONHPh), (NH₂, H, H, Et, CONHPh), (NH₂, H, H, Et, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, H, Et, NH COPh), (NH₂, H, H, Et, NHCO-2-furilo), (NH₂, H, H, Et, NHCONHPh), (NH₂, H, H, Et, NH COCONHPh), (NH₂, H, H, CH₂OH, CONHPh), (NH₂, H, H, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NH₂, H, H, CH₂OH, NHCO-CONHPh), (NH₂, H, Me, Me, CONHPh), (NH₂, H, Me, Me, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, Me, Me, NHCONHPh), (NH₂, H, Me, Me, NHCOCONHPh), (NH₂, H, Me, Et, CONHPh), (NH₂, H, Me, Et, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, Me, Et, NHCOPh), (NH₂, H, Me, Et, NHCO-2-furilo), (NH₂, H, Me, Et, NHC ONHPh), (NH₂, H, Me, Et, NHCOCONHPh), (NH₂, H, Me, CH₂OH, CONHPh), (NH₂, H, Me, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, Me, CH₂OH, NHCONHPh), (NH₂, H, Me, CH₂ OH, NHCOCONHPh), (NH₂, H, Ph, Me, CONHPh), (NH₂, H, Ph, Me, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, Ph, Me, NHCONHPh), (NH₂, H, Ph, Et, CON HPh), (NH₂, H, Ph, Et, CON HPh), (NH₂, H, Ph, Et, NH CO-2-furilo), (NH₂, H, Ph, Et, NH CONHPh), (NH₂, H, Ph, Et, NHCOCONHPh), (NH₂, H, Ph, CH₂OH, CONHPh), (NH₂, H, Ph, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, Ph, CH₂OH, N HCONHPh), (NH₂, H, OH, Me, CONHPh), (NH₂, H, OH, Me, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, OH, Me, NHCONHPh), (NH₂, H, OH, Me, NHCO CONHPh), (NH₂, H, OH, Et, CONHPh), (NH₂, H, OH, Et, CONH-3-piridilo), (NH₂, H, OH, Et, NHCOPh), (NH₂, H, OH, Et, NHCO-2-furilo), (NH₂, H, OH, Et, NHCONHPh), (NH₂, H OH, Et, NHCOCONHPh), (NH₂, H OH, Et, NHCOCONHPh), (NH₂, H, OH, Me, Ph, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NH₂, Me, H, Me, NHCONHPh), (NH₂, Me, H, Me, NHCOCONHPh), (NH₂, Me, H, Me, CONH-3-piridilo), (NH₂, Me, H, Me, NHCONHPh), (NH₂, Me, H, Me, NHCOCONHPh), (NH₂, Me, H, Et, CONHPh), (NH₂, Me, H, Me, KEt, CONH-3-piridilo), (NH₂, Me, H, Et, NHCOPh), (NH₂, Me, H, Et, NHCO-2-furilo), (N H₂, Me, H, Et, NHCONHPh), (NH₂, Me, H, Et, NHCO-CONHPh), (NH₂, Me, H, CH₂OH, C ONHPh), (NH₂, Me, H, CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NH₂, Me, H, CH₂OH, NHCONHPh), (NH₂, Me, H, CH₂OH, NHCOCONHPh), (NH₂, Me, Me, Me, CONHPh), (NH₂, Me, Me, Me , CONH-3-piridilo), (NH₂, Me, Me, Me, NH

furilo), (NH₂,Me,OH,Et,NHCONHPh), (NH₂,Me,OH,Et, NHCOCONHPh), (NH₂,Me,OH,CH₂OH,CONHPh),
 (NH₂,Me,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCONHPh), (NH₂,Me,OH,CH₂OH,NHCOCONH Ph),
 (NH₂,Ph,H,Me,CONHPh), (NH₂,Ph,H,Me,CONH-3-piridilo), (NH₂,Ph,H,Me,NH CONHPh), (NH₂,Ph,H,Me,NHCO-
 CONHPh), (NH₂,Ph,H,Et,CONHPh), (NH₂,Ph,H,Et,CONH-3-piridilo), (NH₂,Ph,H,Et,NHCOPh),
 5 (NH₂,Ph,H,Et,NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,H,Et,NHCONHPh), (NH₂,Ph,H,Et,NHCOCONHPh),
 (NH₂,Ph,H,CH₂OH,CONHPh), (NH₂,Ph,H,CH₂OH, CONH-3-piridilo), (NH₂,Ph,H,CH₂OH,NHCONHPh), (NH₂,Ph,
 h,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NH₂,Ph,Me,Me,CONHPh), (NH₂,Ph,Me,Me,CONH-3-piridilo),
 (NH₂,Ph,Me,Me,NHCON-EPh), (NH₂,Ph,Me,Me,NHCOCONHPh), (NH₂, Ph,Me,Et, CONHPh),
 (NH₂,Ph,Me,Et,CONH-3-piridilo), (NH₂,Ph,Me,Et,NHCOPh), (NH₂,Ph,Me,Et,NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,Me,
 10 Et,NHCONHPh), (NH₂,Ph,Me,Et,NHCOCONHPh), (NH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONHPh), (NH₂,Ph,Me,CH₂OH,CONH-3-
 py- ridy l), (NH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCONHPh), (NH₂,Ph,Me,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NH₂ ,Ph,Ph,Me,CONHPh),
 (NH₂, Ph,Ph,Me,CONH-3-piridilo), (NH₂,Ph,Ph,Me,NHCOPh), (NH₂,Ph,Ph,Me,NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,Ph,Me,NH-
 CONHPh), (NH₂,Ph,Ph,Me,N HCOCONHPh), (NH₂,Ph,Ph,Et,CONHPh), (NH₂,Ph,Ph,Et,CONH-3-piridilo), (NH₂,
 Ph, Ph, Et,NHCOPh), (NH₂,Ph,Ph,Et,NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,Ph,Et,NHCONHPh), (NH₂,Ph,Ph,Et,NHCOCONHPh),
 15 (NH₂,Ph, Ph,CH₂OH,CONHPh), (NH₂,Ph,Ph,CH₂ OH,CONH-3-piridilo),
 (NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOPh),CNH₂,Ph,Ph,CH₂OH, NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCONHPh),
 (NH₂,Ph,Ph,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NH₂,Ph,OH,Me,CONHPh), (NH₂,Ph,OH,Me,CONH-3-piridilo),
 (NH₂,Ph,OH,Me,N HCONHPh), (NH₂,Ph,OH,Me,NHCOCONHPh), (NH₂,Ph,OH,Et, CONHPh), (NH₂,P
 h,OH,Et,CONH-3-piridilo), (NH₂,Ph,OH,Et,NHCOPh), (NH₂,Ph,OH,Et,NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,OH, Et,NHCONHPh),
 20 (NH₂,Ph,OH,Et,NHCOCONHPh), (NH₂,Ph,OH,C H₂OH,CONHPh), (NH₂,Ph,OH,CH₂OH,CONH-3-piridilo), (NH₂,
 Ph,OH, CH₂OH,N HCOPh), (NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCO-2-furilo), (NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCONHPh),
 (NH₂,Ph,OH,CH₂OH,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂OH,H,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂OH,H,H,Me,CO NH-3-piridilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂O
 H,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH
 25 (OH)CH₂OH,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂OMe,H,H,Me,CO NHPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂OMe,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂ OMe,H,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂OMe,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHC H₂CH (OH)CH₂OMe,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂OMe,H,H,Me,NH COCONHPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂NH₂,H,H, Me,CONHPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂
 NH₂,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂NH₂,H,H,Me,NHCOPh), (NH CH₂CH
 30 (OH)CH₂NH₂,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂NH₂,H,H,Me, NHCONHPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂NH₂,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH (O H)CH₂NHMe,H,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂NHMe,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂NHMe, H,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂NHMe, H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂NHMe,H,H,Me,NH-CONHPh), (NHC H₂CH
 (OH)CH₂NHMe,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂NHCOMe,H ,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CH
 35 (OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHC H₂CH (OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCOPh), (NHCR₂CH
 (OH)CH₂NHCOMe,H,H, Me, NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂ CH
 (OH)CH₂NHCOMe,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHCH₂CH (OH)CH₂N(Me)Me,H ,H,Me,CONHPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHCH₂CH (OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCOPh), (NHCH₂CH
 (OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me ,NHCO-2-furilo), (NHCH₂CH (OH (OH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCONHPh), (NHCH₂CH
 40 (OH)CH₂N(Me)Me,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,CONHPh), (NHC(O)C(O)NH₂,H,
 H,Me,CONH-3-piridilo), (NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCOPh), (NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCO-2-furilo),
 (NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCON HPh), (NHC(O)C(O)NH₂,H,H,Me,NHCOCONHPh),
 (NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,C ONHPh), (NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NHC(O)C(O)NHMe,H,H,
 Me,NHCOPh), (NHC(O)C(O)NHMe, H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHC(O)C(O)NHMe,H, H,Me,NHCONHPh),
 45 (NHC(O)C(O)NHMe,H,H,Me,NHCOCONHPh), (NHC(O)C(O)N (Me)Me,H,H,Me,CONHPh),
 (NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,CONH-3-piridilo), (NH C(O)C(O)N(Me)Me, H,H,Me,NHCOPh),
 (NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,NHCO-2-furilo), (NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me,NHCONHPh),
 (NHC(O)C(O)N(Me)Me,H,H,Me, NHCOCONHPh).

50 [Fórmula química 67]



En la fórmula estructural anterior (Ii) o (Ij), el compuesto de B, el Engarce, A, R⁵ (B, Engarce, A, R⁵) son los siguientes compuestos.

[Tabla 169]

	B	Engarce	A	R5
B1	Ph-	L1	A1	R51 -CN
B2	2-piridil-	L2	A2	R52 -C≡CH
B3	4-Me-Ph-	L3	A3	R53 -C≡CMe
B4	cHex-	L4	A4	R54 -CF3
B5	cHex-CH2-	L5	A5	R55 -CH2Cl
				R56 CHCl2

(B, Engarce, A, R⁵)=

- 5 (B1,L1,A1,R51), (B1,L1,A1,R52), (B1,L1,A1,R53), (B1,L1,A1,R54), (B1,L1,A1,R55), (B1,L1,A1,R56),
 (B1,L1,A2,R51), (B1,L1,A2,R52), (B1,L1,A2,R53), (B1,L1,A2,R54), (B1,L1,A2,R55), (B1,L1,A2,R56),
 (B1,L1,A3,R51), (B1,L1,A3,R52), (B1,L1,A3,R53), (B1,L1,A3,R54), (B1,L1,A3,R55), (B1,L1,A3,R56), (B1,L1,A4,R51),
 (B1,L1,A4,R52), (B1,L1,A4,R53), (B1,L1,A4,R54), (B1,L1,A4,R55), (B1,L1,A4,R56), (B1,L1,A5,R51),
 (B1,L1,A5,R52), (B1,L1,A5,R53), (B1,L1,A5,R54), (B1,L1,A5,R55), (B1,L1,A5,R56), (B1,L2,A1,R51), (B1,L2,A1,R52),
 10 (B1,L2,A1,R53), (B1,L2,A1,R54), (B1,L2,A1,R55), (B1,L2,A1,R56), (B1,L2,A2,R51), (B1,L2,A2,R52),
 (B1,L2,A2,R53), (B1,L2,A2,R54), (B1,L2,A2,R55), (B1,L2,A2,R56), (B1,L2,A3,R51), (B1,L2,A3,R52),
 (B1,L2,A3,R53), (B1,L2,A3,R54), (B1,L2,A3,R55), (B1,L2,A3,R56), (B1,L2,A4,R51), (B1,L2,A4,R52),
 (B1,L2,A4,R53), (B1,L2,A4,R54), (B1,L2,A4,R55), (B1,L2,A4,R56), (B1,L2,A5,R51), (B1,L2,A5,R52), (B1,L2,A5,R53),
 (B1,L2,A5,R54), (B1,L2,A5,R55), (B1,L2,A5,R56), (B1,L3,A1,R51), (B1,L3,A1,R52), (B1,L3,A1,R53), (B1,L3,A1,R54),
 15 (B1,L3,A1,R55), (B1,L3,A1,R56), (B1,L3,A2,R51), (B1,L3,A2,R52), (B1,L3,A2,R53), (B1,L3,A2,R54), (B1,L3,A2,R55),
 (B1,L3,A2,R56), (B1,L3,A3,R51), (B1,L3,A3,R52), (B1,L3,A3,R53), (B1,L3,A3,R54), (B1,L3,A3,R55), (B1,L3,A3,R56),
 (B1,L3,A4,R51), (B1,L3,A4,R52), (B1,L3,A4,R53), (B1,L3,A4,R54), (B1,L3,A4,R55), (B1,L3,A4,R56), (B1,L3,A5,R51),
 (B1,L3,A5,R52), (B1,L3,A5,R53), (B1,L3,A5,R54), (B1,L3,A5,R55), (B1,L3,A5,R56), (B1,L4,A1,R51), (B1,L4,A1,R52),
 20 (B1,L4,A1,R53), (B1,L4,A1,R54), (B1,L4,A1,R55), (B1,L4,A1,R56), (B1,L4,A2,R51), (B1,L4,A2,R52), (B1,L4,A2,R53),
 (B1,L4,A2,R54), (B1,L4,A2,R55), (B1,L4,A2,R56), (B1,L4,A3,R51), (B1,L4,A3,R52), (B1,L4,A3,R53), (B1,L4,A3,R54),
 (B1,L4,A3,R55), (B1,L4,A3,R56), (B1,L4,A4,R51), (B1,L4,A4,R52), (B1,L4,A4,R53), (B1,L4,A4,R54), (B1,L4,A4,R55),
 (B1,L4,A4,R56), (B1,L4,A5,R51), (B1,L4,A5,R52), (B1,L4,A5,R53), (B1,L4,A5,R54), (B1,L4,A5,R55), (B1,L4,A5,R56), (B1,L5,A1,R51),
 (B1,L5,A1,R52), (B1,L5,A1,R53), (B1,L5,A1,R54), (B1,L5,A1,R55), (B1,L5,A1,R56), (B1,L5,A2,R51),
 25 (B1,L5,A2,R52), (B1,L5,A2,R53), (B1,L5,A2,R54), (B1,L5,A2,R55), (B1,L5,A2,R56), (B1,L5,A3,R51), (B1,L5,A3,R52),
 (B1,L5,A3,R53), (B1,L5,A3,R54), (B1,L5,A3,R55), (B1,L5,A3,R56), (B1,L5,A4,R51), (B1,L5,A4,R52), (B1,L5,A4,R53),
 (B1,L5,A4,R54), (B1,L5,A4,R55), (B1,L5,A4,R56), (B1,L5,A5,R51), (B1,L5,A5,R52), (B1,L5,A5,R53), (B1,L5,A5,R54),
 (B1,L5,A5,R55), (B1,L5,A5,R56), (B2,L1,A1,R51), (B2,L1,A1,R52), (B2,L1,A1,R53), (B2,L1,A1,R54), (B2,L1,A1,R55),
 30 (B2,L1,A1,R56), (B2,L1,A2,R51), (B2,L1,A2,R52), (B2,L1,A2,R53), (B2,L1,A2,R54), (B2,L1,A2,R55), (B2,L1,A2,R56),
 (B2,L1,A3,R51), (B2,L1,A3,R52), (B2,L1,A3,R53), (B2,L1,A3,R54), (B2,L1,A3,R55), (B2,L1,A3,R56), (B2,L1,A4,R51),
 (B2,L1,A4,R52), (B2,L1,A4,R53), (B2,L1,A4,R54), (B2,L1,A4,R55), (B2,L1,A4,R56), (B2,L1,A5,R51), (B2,L1,A5,R52),
 (B2,L1,A5,R53), (B2,L1,A5,R54), (B2,L1,A5,R55), (B2,L1,A5,R56)

(B2,L1,A5,R56), (B2,L2,A1,R51), (B2,L2,A1 ,R52), (B2,L2,A1,R53), (B2,L2,A1,R54), (B2,L2,A1,R55), (B2,L2,A1 ,R56), (B2,L2,A2,R51), (B2, L2,A2,R52), (B2,L2,A2,R53), (B2,L2,A2,R54), (B2,L2,A2,R55), (B2,L2,A2,R56), (B2,L2,A3,R51), (B2,L2,A3,R52), (B2,L2,A3,R53), (B2,L2,A3,R54), (B2,L2,A3,R55), (B2,L2,A3, R56), (B2,L2,A4,R51), (B2,L2,A4,R52), (B2,L2,A4,R53), (B2,L2,A4,R54), (B2,L2,A4,R5 5), (B2,L2,A4,R56), (B2,L2,A5,R51),
5 (B2,L2,A5,R52), (B2,L2,A5,R53), (B2,L2,A5,R54), (B2,L2,A5,R55), (B2,L2,A5,R56), (B2,L3,A1,R51), (B2,L3,A1,R52), (B2,L3,A1 ,R53), (B2, L3,A1 ,R54), (B2,L3,A1 ,R55), (B2,L3,A1 ,R56), (B2,L3,A2,R51), (B2,L3,A2,R52), (B2,L3,A2,R53), (B2,L3,A2,R54), (B2,L3,A2,R55), (B2,L3,A2,R56), (B2,L3,A3,R51), (B2,L3,A3, R52), (B2,L3,A3,R53), (B2,L3,A3,R54), (B2,L3,A3,R55), (B2,L3,A3,R56), (B2,L3,A4,R5 1), (B2,L3,A4,R52), (B2,L3,A4,R53), (B2,L3,A4,R54), (B2,L3,A4,R55), (B2,L3,A4,R56), (B2,L3,A5,R51), (B2,L3,A5,R52), (B2,L3,A5,R53), (B2,L3,A5,R54),
10 (B2,L3,A5,R55), (B2, L3,A5,R56), (B2,L4,A1 ,R51), (B2,L4,A1 ,R52), (R2,L4,A1 ,R53), (82,L4,A1 ,R54), (B2,L4, A1 ,R55), (B2,L4,A1 ,R56), (B2,L4,A2,R51), (B2,L4,A2,R52), (B2,L4,A2,R53), (B2,L4,A2, R54), (B2,L4,A2,R55), (B2,L4,A2,R56), (B2,L4,A3,R51), (B2,L4,A3,R52), (B2,L4,A3,R5 3), (B2,L4,A3,R54), (B2,L4,A3,R55), (B2,L4,A3,R56), (B2,L4,A4,R51), (B2,L4,A4,R52), (B2,L4,A4,R53), (B2,L4,A4,R54), (B2,L4,A4,R55), (B2,L4,A4,R56), (B2,L4,A5,R51), (B2, L4,A5,R52), (B2,L4,A5,R53), (B2,L4,A5,R54), (B2,L4,A5,R55), (B2,L4,A5,R56), (B2,L5,A1,R51),
15 (B2,L5,A1,R52), (B2,L5,A1,R53), (B2,L5,A1,R54), (B2,L5,A1,R55), (B2,L5,A1, R56), (B2,L5,A2,R51), (B2,L5,A2,R52), (B2,L5,A2,R53), (B2,L5,A2,R54), (B2,L5,A2,R5 5), (B2,L5,A2,R56), (B2,L5,A3,R51), (B2,L5,A3,R52), (B2,L5,A3,R53), (B2,L5,A3,R54), (B2,L5,A3,R55), (B2,L5,A3,R56), (B2,L5,A4,R51), (B2,L5,A4,R52), (B2,L5,A4,R53), (B2, L5,A4,R54), (B2,L5,A4,R55), (B2,L5,A4,R56), (B2,L5,A5,R51), (B2,L5,A5,R52), (B2,L5,A5,R53), (B2,L5,A5,R54), (B2,L5,A5,R55), (B2,L5,A5,R56), (B3,L1 ,A1 ,R51), (B3,L1 ,A1 ,R52), (B3,L1 ,A1 ,R53),
20 (B3,L1 ,A1 ,R54), (B3,L1 ,A1 ,R55), (B3,L1 ,A1 ,R56), (B3,L1 ,A2,R5 1), (B3,L1 ,A2,R52), (B3,L1 ,A2,R53), (B3,L1 ,A2,R54), (B3,L1 ,A2,R55), (B3,L1 ,A2,R56), (B3,L1 ,A3,R51), (B3,L1 ,A3,R52), (B3,L1 ,A3,R53), (B3,L1 ,A3,R54), (B3,L1 ,A3,R55), (B3, L1 ,A3,R56), (B3,L1 ,A4,R51), (B3,L1 ,A4,R52), (B3,L1 ,A4,R53), (B3,L1 ,A4,R54), (B3,L1 ,A4,R55), (B3,L1 ,A4,R56), (B3,L1 ,A5,R51), (B3,L1 ,A5,R52), (B3,L1 ,A5,R53), (B3,L1 ,A5, R54), (B3,L1 ,A5,R55), (B3,L1 ,A5,R56), (B3,L2,A1 ,R51), (B3,L2,A1 ,R52), (B3,L2,A1 ,R5 3), (B3,L2,A1 ,R54), (B3,L2,A1 ,R55), (B3,L2,A1 ,R56), (B3,L2,A2,R 51), (B3,L2,A2,R52), (B3,L2,A2,R53), (B3,L2,A2,R54), (B3,L2,A2,R55), (B3,L2,A2,R56), (B3,L2,A3,R51), (B3, L2,A3,R52), (B3,L2,A3,R53), (B3,L2,A3,R54), (B3,L2,A3,R55), (B3,L2,A3,R56), (B3,L2,A4,R51), (B3,L2,A4,R52), (B3,L2,A4,R53), (B3,L2,A4,R54), (B3,L2,A4,R55), (B3,L2,A4, R56), (B3,L2,A5,R51), (B3,L2,A5,R52), (B3,L2,A5,R53), (B3,L2,A5,R54), (B3,L2,A5,R5 5), (B3,L2,A5,R56), (B3,L3,A1,R51), (B3,L3,A1,R52), (B3,L3,A1,R53), (B3,L3,A1,R54), (B3,L3,A1,R55), (B3,L3,A1,R56), (B3,L3,A2,R51), (B3,L3,A2,R52),
30 (B3,L3,A2,R53), (B3, L3,A2,R54,(B3,L3,A2,R55), (B3,L3,A2,R56), (B3,L3,A3,R51), (B3, L3,A3,R52), (B3,L3,A3,R53), (B3,L3,A3,R54), (B3,L3,A3,R55), (B3,L3,A3,R56), (B3,L3,A4,R51), (B3,L3,A4, R52), (B3,L3, A4,R53), (B3,L3,A4,R54), (B3,L3,A4,R55), (B3,L3,A4,R56), (B3,L3,A5,R5 1), (B3,L3,A5,R52), (B3,L3,A5,R53), (B3,L3,A5,R54), (B3,L3,A5,R55), (B3,L3,A5,R56), (B3,L4,A1,R51), (B3,L4,A1,R52), (B3,L4,A1,R53), (B3,L4,A1,R54), (B3,L4,A1, R55), (B3, L4,A1 ,R56), (B3,L4,A2,R51), (B3,L4,A2,R52), (B3,L4,A2,R53), (B3,L4,A2,R54), (B3,L4,A2,R55), (B3,L4,A2,R56), (B3,L4,A3,R51), (B3,L4,A3,R52), (B3,L4,A3,R53), (B3,L4,A3, R54), (B3,L4,A3,R55), (B3,L4,A3,R56), (B3,L4,A4,R51), (B3,L4,A4,R52), (B3,L4,A4,R5 3), (B3,L4,A4,R54), (B3,L4 ,A4,R55), (B3,L4,A4,R56), (B3,L4 ,A5,R51), (B3,L4,A5, R52), (B3,L4,A5,R53), (B3,L4,A5,R54), (B3,L4,A5,R55), (B3,L4,A5,R56), (B3,L5,A1 ,R51), (B3, L5,A1 ,R52), (B3,L5,A1 ,R53), (B3,L5,A1 ,R54), (B3,L5,A1 ,R55), (B3,L5,A1 ,R56), (B3,L5, A2,R51), (B3,L5,A2,R52), (B3,L5,A2,R53), (B3,L5,A2, R54), (B3,L5,A2,R65), (B3,L5,A2, R56), (B3,L5,A3,R51), (B3,L5,A3,R52), (B3,L5,A3,R53), (B3,L5,A3,R54), (B3,L5,A3,R5 5), (B3,L5,A3,R56), (B3,L5,A4,R51), (B3,L5,A4,R52), (B3,L5,A4,R53), (B3,L5,A4,R54), (B3,L5,A4,R55), (B3,L5,A4,R56), (B3,L5,A5,R51), (B3,L5,A5,R52), (B3,L5,A5,R53), (B3, L5,A5,R54), (B3,L5,A5,R55), (B3,L5,A5,R56), (B4,L1 ,A1 ,R51), (B4,L1 ,A1 ,R52), (B4,L1 ,A1 ,R53), (B4,L1 ,A1 ,R54), (B4,L1 ,A1 ,R55), (B4,L1 ,A1 ,R56), (B4,L1 ,A2,R51), (B4,L1 ,A2 ,R52), (B4,L1 ,A2,R53), (B4,L1 ,A2,R54), (B4,L1 ,A2,R55), (B4,L1 ,A2,R56), (B4,L1 ,A3,R5 1), (B4,L1 ,A3,R52), (B4,L1 ,A3,R53), (B4,L1,A3,R54), (B4,L1 ,A3,R55), (B4,L1 ,A3,R56), (B4,L1 ,A4,R51), (B4,L1 ,A4,R52), (B4,L1 ,A4,R53), (B4,L1 ,A4,R54), (B4,L1 ,A4,R55), (B4, L1 ,A4,R56), (B4, L1 ,A4,R57), (B4,L1 ,A5,R51), (B4,L1 ,A5,R52), (B4,L1 ,A5,R53), (B4,L1 ,A5,R54), (B4,L1 ,A5,R55), (B4,L1 ,A5,R56), (B4,L2,A1 ,R51), (B4,L2,A1 ,R52), (B4,L2,A1 ,R53), (B4,L2,A1 ,R54), (B4,L2,A1 ,R55), (B4,L2,A1 ,R56), (B4,L2,A2,R51), (B4,L2,A2,R52), (B4,L2,A2,R5 3), (B4,L2,A2,R54), (B4,L2,A2,R55), (B4,L2,A2,R56), (B4,L2,A3,R51), (B4,L2,A3,R52), (B4,L2,A3,R53), (B4,L2,A3,R54), (B4,L2,A3,R55), (B4,L2,A3,R56), (B4,L2,A4,R51),
50 (B4, L2,A4,R52), (B4,L2,A4,R53), (B4,L2,A4,R54), (B4,L2,A4,R55), (B4,L2,A4,R56), (B4,L2, A5,R51), (B4,L2,A5,R52), (B4,L2,A5,R53), (B4,L2,A5,R54), (B4,L2,A5,R55), (B4,L2,A5, R56), (B4,L3,A1,R51), (B4,L3,A1,R52), (B4,L3,A1,R53), (B4,L3,A1,R54), (B4,L3,A1 ,R5 5), (B4,L3,A1 ,R56), (B4,L3,A2,R51), (B4,L3,A2,R52), (B4,L3,A2,R53), (B4,L3,A2,R54), (B4,L3,A2,R55), (B4,L3,A2,R56), (B4,L3,A3,R51), (B4,L3,A3,R52), (B4,L3,A3,R53), (B4, L3,A3,R54), (B4,L3,A3,R55), (B4,L3,A3,R56), (B4,L3,A4,R51), (B4,L3,A4,R52), (B4,L3,A4,R

(B5,L1 ,A2,R52), (B5,L1 ,A2,R53), (B5,L1 ,A2,R54), (B5,L1 ,A2,R55), (B5,L1 ,A2,R56), (B5,L1 ,A3,R51), (B5,L1 ,A3,R52), (B5,L1 ,A3,R53), (B5,L1 ,A3,R54), (B5,L1 ,A3,R55), (B5,L1 ,A3,R56), (B5,L1 ,A4,R5 1), (B5,L1 ,A4,R52), (B5,L1 ,A4,R53), (B5,L1 ,A4,R54), (B5,L1 ,A4,R55), (B5,L1 ,A4,R56), (B5,L1 ,A5,R51), (B5,L1 ,A5,R52), (B5,L1 ,A5,R53), (B5,L1 ,A5 ,R54), (B5,L1 ,A5 ,R55), (B5 ,L1,A5,R56), (B5,L2,A1,R51), (B5,L2,A1,R52), (B5,L2,A1,R53), (B5,L2,A1 ,R54), (B5,L2, A1,R55), (B5,L2,A1 ,R56), (B5,L2,A2,R51), (B5,L2,A2,R52), (B5,L2,A2,R53), (B5,L2,A2,R54), (B5,L2,A2,R55), (B5,L2,A2,R56), (B5,L2,A3,R51), (B5,L2,A3,R52), (B5,L2,A3,R5 3), (B5,L2,A3,R54), (B5,L2,A3,R55), (B5,L2,A3,R56), (B5,L2,A4,R51), (B5,L2,A4,R52), (B5,L2,A4,R53), (B5,L2,A4,R54), (B5,L2,A4,R55), (B5,L2,A4,R56), (B5,L2,A5,R51), (B5, L2,A5,R52), (B5,L2,A5,R53), (B5,L2,A5,R54), (B5,L2,A5,R55), (B5,L2,A5,R56), (B5,L3, A1,R51), (B5,L3,A1 ,R52), (B5,L3,A1 ,R53), (B5,L3,A1 ,R54), (B5,L3,A1 ,R55), (B5,L3,A1 ,R56), (B5,L3,A2,R51), (B5,L3,A2,R52), (B5,L3,A2,R53), (B5,L3,A2,R54), (B5,L3,A2,R5 5), (B5,L3,A2,R56), (B5,L3,A3,R51), (B5,L3,A3,R52), (B5,L3,A3,R53), (B5,L3,A3,R54), (B5,L3,A3,R55), (B5,L3,A3,R56), (B5,L3,A4,R51), (B5,L3,A4,R52), (B5,L3,A4,R53), (B5, L3,A4,R54), (B5,L3,A4,R55), (B5,L3,A4,R56), (B5,L3,A5,R51), (B5,L3,A5,R52), (B5,L3, A5,R53), (B5,L3,A5,R54), (B5,L3,A5,R55), (B5,L3,A5,R56), (B5,L4,A1 ,R51), (B5,L4,A1 ,R52), (B5,L4,A1 ,R53), (B5,L4,A1 ,R54), (B5,L4,A1 ,R55), (B5,L4,A1 ,R56), (B5,L4,A2,R5 1), (B5,L4,A2,R52), (B5,L4,A2,R53), (B5,L4,A2,R54), (B5,L4,A2,R55), (B5,L4,A2,R56), (B5,L4,A3,R51), (B5,L4,A3,R52), (B5,L4 ,A3,R53), (B5,L4,A3,R54), (B5,L4 ,A3,R55), (B5, L4,A3,R56), (B5,L4,A4,R51), (B5,L4,A4,R52), (B5,L4,A4, R53), (B5,L4 ,A4,R54), (B5,L4, A4,R55), (B5,L4,A4,R56), (B5,L4,A5,R51), (B5,L4,A5,R52), (B5,L4,A5,R53), (B5,L4,A5,R54), (B5,L4,A5,R55), (B5,L4,A5,R56), (B5,L5,A1 ,R51), (B5,L5,A1 ,R52), (B5,L5,A1 ,R5 3), (B5,L5,A1 ,R54), (B5,L5,A1 ,R55), (B5,L5,A1 ,R56), (B5,L5,A2,R51), (B5,L5,A2,R52), (B5,L5,A2,R53), (B5,L5,A2,R54), (B5,L5,A2,R55), (B5,L5,A2,R56), (B5,L5,A3,R51), (B5, L5,A3,R52), (B5,L5,A3,R53), (B5,L5,A3,R54), (B5,L5,A3,R55), (B5,L5,A3,R56), (B5,L5, A4,R51), (B5,L5,A4,R52), (B5,L5,A4,R53), (B5,L5,A4,R54), (B5,L5,A4,R55), (B5,L5,A4, R56), (B5,L5,A5,R51), (B5,L5,A5,R52), (B5,L5,A5,R53), (B5,L5,A5,R54), (B5,L5,A5,R5 5), (B5,L5,A5,R56).

25 Ensayo: medición de la inhibición de la actividad β -secretasa

Se incubaron cero coma cinco μ l de los compuestos de ensayo (disueltos en N,N'-dimetilsulfóxido) con 48,5 μ l de la solución de sustrato peptídico inactivado por fluorescencia (Biotina-XSEVNLD AEF R H D S G C-Eu: X = ácido ϵ -amino-n-caprónico, Eu = criptato de europio) y 1 μ l de proteína BACE-1 humana recombinante (R&D systems) durante 3 h a 30 °C en la placa de media área de 96 pocillos (placa de color negro, Costar). El péptido sustrato se sintetizó por reacción con Biotina-XSEVNLD AEF R H D S G C (Peptide Institute) y Criptato TBPCOOH mono SMP (CIS bio international). La concentración final del péptido sustrato y la proteína BACE-1 humana recombinante fue 18 nM y 7,4 nM, respectivamente. La reacción enzimática se realizó en tampón acetato sódico (acetato sódico 50 mM (pH 5,0), Triton X-100 al 0,008 %). Después de la reacción, se añadieron 50 μ l de estreptavidina-XL665 a 8,0 μ g/ml (CIS bio international) disueltos en tampón fosfato (K_2HPO_4 - KH_2PO_4 150 mM (pH 7,0), Triton X-100 al 0,008 %, KF 0,8 M) a cada pocillos y se incubaron durante 1 h a 30 °C. Entonces se midió la intensidad de la fluorescencia (longitud de onda de excitación 320 nm, longitud de onda de emisión 620 nm y 665 nm) en cada pocillo usando el contador multimarcador Wallac 1420 (Perkin Elmer life sciences). La actividad enzimática se calculó mediante cada proporción de intensidad de fluorescencia ([proporción de fluorescencia a 665 nm a la de 620 nm] x 10.000). Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se indicaron en la tabla 170.

[Tabla 170]

Compuesto N ^o	valor de CI_{50} (μ M)	786	0,156	212	0,220
1186	5,7	165	0,0394	163	2,278
639	7,9	1132	2,563	1244	0,130
1000	8,0	570	0,149	52	10,0
246	2,9	1014	0,165	698	0,165
269	7,0	731	0,278	96	0,163
1010	2,8	1262	0,140	822	0,243
417	5,0	964	0,264	739	0,049
161	7,7	793	0,061	832	0,222
220	1,5	625	1,288	897	0,816
1207	4,0	498	0,930	1100	0,037
998	4,5	26	1,977	740	0,505
1205	8,1	465	3,239	436	0,160
616	5,9	1197	0,912	1043	0,027
504	2,5	395	1,500	1199	0,032
799	6,7	896	8,497	73	0,435
490	5,1	660	4,586	127	0,054
972	0,45	664	3,642	309	0,833
1160	0,72	176	1,479	1135	2,296
753	5,6	284	0,229	1035	0,174
		912	0,175		

El valor de Cl_{50} de los siguientes compuestos fue menor de 100 μ M mediante el mismo ensayo. 3, 4, 6, 8, 12, 17, 18, 30, 31, 35, 36, 38, 39, 42, 43, 57, 61, 67, 67, 71, 77, 78, 80, 85, 97, 99, 105, 106, 113, 114, 115, 117, 120, 121, 125, 128, 129, 130, 134, 139, 144, 154, 157, 159, 164, 172, 175, 178, 181, 182, 186, 189, 200, 200, 201, 204, 207, 209, 211, 214, 215, 216, 228, 232, 240, 241, 243, 243, 243, 251, 255, 259, 267, 273, 275, 278, 279, 281, 282, 293, 298, 299, 300, 302, 303, 307, 314, 319, 321, 322, 326, 328, 330, 333, 335, 339, 341, 344, 345, 346, 348, 352, 353, 357, 358, 359, 359, 359, 360, 361, 363, 369, 370, 373, 378, 380, 383, 389, 390, 393, 396, 397, 402, 405, 406, 409, 410, 413, 415, 426, 442, 443, 444, 451, 452, 454, 456, 463, 467, 469, 472, 472, 479, 480, 482, 482, 483, 491, 493, 497, 500, 501, 502, 509, 511, 515, 516, 517, 527, 528, 532, 542, 544, 549, 550, 551, 558, 560, 568, 569, 575, 578, 584, 586, 588, 591, 600, 607, 608, 611, 613, 618, 620, 629, 634, 634, 637, 643, 646, 652, 657, 661, 671, 677, 681, 687, 691, 708, 711, 719, 720, 723, 725, 728, 729, 730, 732, 735, 743, 746, 756, 758, 761, 770, 775, 781, 787, 788, 790, 791, 792, 796, 797, 802, 803, 804, 808, 809, 813, 816, 819, 820, 824, 833, 835, 836, 847, 850, 861, 865, 866, 871, 876, 887, 893, 894, 900, 905, 906, 908, 910, 919, 922, 928, 932, 933, 935, 936, 939, 941, 943, 944, 946, 947, 949, 959, 966, 971, 984, 986, 988, 990, 1004, 1005, 1007, 1009, 1013, 1020, 1028, 1034, 1039, 1046, 1055, 1062, 1063, 1069, 1074, 1077, 1084, 1089, 1096, 1099, 1108, 1109, 1114, 1124, 1125, 1131, 1140, 1142, 1145, 1147, 1148, 1150, 1164, 1165, 1172, 1174, 1184, 1185, 1193, 1211, 1217, 1221, 1237, 1241, 1243, 1255, 1256, 1257, 1258, 1261, 1263, 1264, 1265, 1266, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1274, etc.

Ejemplo de formulación 1

20 Se prepara un gránulo que contiene los siguientes ingredientes.

	Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
			700 mg
25		Lactosa	700 mg
		Almidón de maíz	274 mg
		HPC-L	16 mg
			1000 mg

30 El compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se pasan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se pasa a través de un tamiz de malla 120. Éstos se mezclan con una mezcladora de tipo V. A un polvo mezclado se añade solución acuosa de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de viscosidad inferior), se amasan los materiales, se granulan (granulación por extrusión, diámetro de poro de 0,5 a 1 mm), y se secan. El gránulo seco resultante se pasa a través de un tamiz usando un tamiz de vibración (malla 12/60) para obtener un gránulo.

Ejemplo de formulación 2

35 Se prepara un gránulo para su carga en una cápsula que contiene los siguientes ingredientes.

	Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
			90 mg
40		Lactosa	90 mg
		Almidón de maíz	42 mg
		HPC-L	3 mg
			150 mg

45 El compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa se pasan a través de un tamiz de malla 60. El almidón de maíz se pasa a través de un tamiz de malla 120. Éstos se mezclan, a un polvo mezclado se añade una solución de HPC-L, se amasan los materiales, se granulan, y se secan. El gránulo seco resultante se ajusta en tamaño, 150 mg de los cuales se cargan en una cápsula de gelatina dura N° 4.

Ejemplo de formulación 3

50 Se prepara un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

	Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
			90 mg
55		Lactosa	90 mg
		Celulosa microcristalina	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		Estearato de magnesio	5 mg
			150 mg

60 El compuesto representado por la fórmula (I), la lactosa, la celulosa microcristalina, la CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) se pasan a través de un tamiz de mala 60 y se mezclan. En un polvo mezclado se mezcla el estearato de magnesio para obtener un polvo mezclado para la formación de comprimidos. El presente polvo mezclado se comprime para obtener 150 mg de un comprimido.

65

Ejemplo de formulación 4

Se calientan, mezclan y esterilizan los siguientes ingredientes para obtener un inyectable.

5	Ingrediente	Compuesto representado por la fórmula (I)	3 mg
		Tensioactivo no iónico	15 mg
		Agua purificada para inyección	1 ml

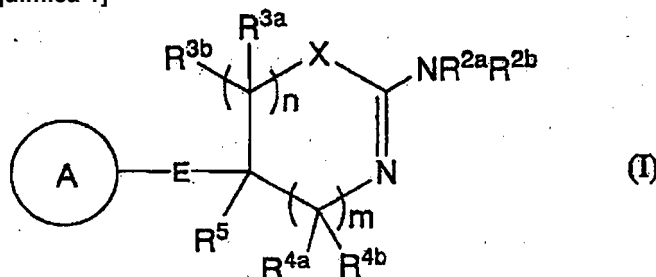
Aplicabilidad industrial

La presente invención es útil como agente para tratar una enfermedad inducida por la producción, secreción y/o deposición de β amiloide.

Además, la presente solicitud se refiere a las siguientes realizaciones:

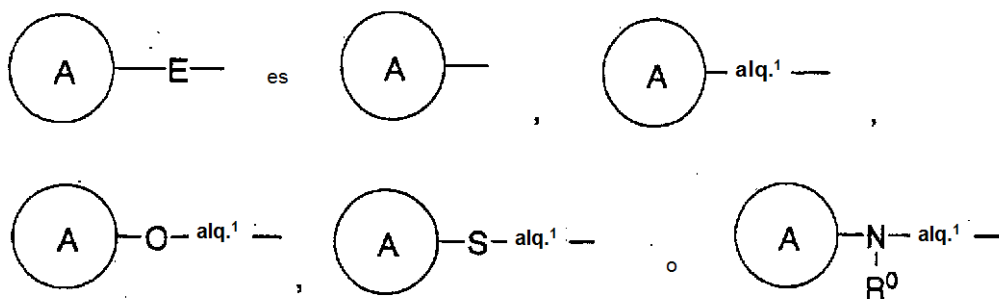
[1]. Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 1]



en la que el anillo A es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,

[Fórmula química 2]



Alq.¹ es alquileo inferior o alquilenilo inferior;

R⁰ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, o acilo;

X es S, O o NR¹;

R¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

Cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente un átomo de hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, amidino opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilcarbonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

cada uno de R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, y R^{4b} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcocarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

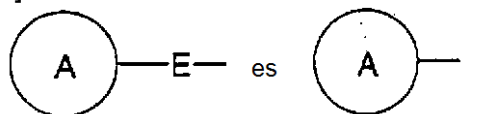
n y m son cada uno independientemente un número entero de 0 a 3;

n+m es un número entero de 1 a 3;

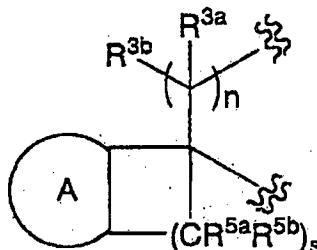
cada R^{3a}, cada R^{3b}, cada R^{4a} y cada R^{4b} puede ser diferente independientemente;

R⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquilenilo inferior opcionalmente sustituido, alquínilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

[Fórmula química 3]



R^5 y el anillo A pueden tomarse juntos para formar



en la que cada uno de R^{5a} y R^{5b} es independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;
 s es un número entero de 1 a 4;
 cada R^{5a} y cada R^{5b} puede ser diferente;
 con la condición de que se excluya el compuesto en el que $n+m$ es 2;
 R^5 es un átomo de hidrógeno; y el anillo A es fenilo no sustituido,
 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

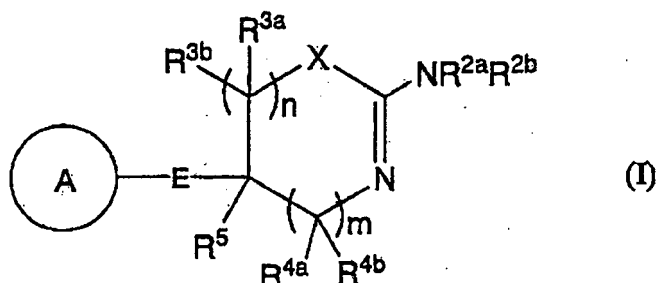
[2] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con 1, en la que X es S.

[3] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con 1, en la que n es 2 y m es 0.

[4] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 de acuerdo con 1, en la que E es un enlace.

[5] Un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 4]



en la que cada uno de los símbolos es igual al descrito en 1, con la condición de que se excluyan los compuestos;

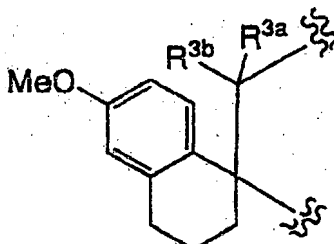
i) en los que $n+m$ es 2, R^5 es un átomo de hidrógeno, y el anillo A es fenilo no sustituido; ii) en los que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R^5 es metilo, y el anillo A es fenilo o 4-metoxifenilo;

iii) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno o acetilo, R^5 es etilo, y el anillo A es 3,4-dimetoxifenilo;

iv) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} es un átomo de hidrógeno, R^{2b} es un átomo de hidrógeno, o acetilo, R^6 y el anillo A es fenilo;

v) en la que n es 2, m es 0, R^{2a} y R^{2b} are a átomo de hidrógeno, R^5 y el anillo A se toman juntos para formar

[Fórmula química 5]



en la que Me es metilo y cada uno de los símbolos son iguales a los descritos anteriormente; y vi) en la que

$n+m$ es 2,

R^5 es un átomo de hidrógeno,

el anillo A es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, amino, alquilcarbonilamino inferior, mercapto, alquiltio inferior y carbamóilo,

fenilo no sustituido,

o naftilo no sustituido;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[6] El compuesto de acuerdo con 5, en el que X es S, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

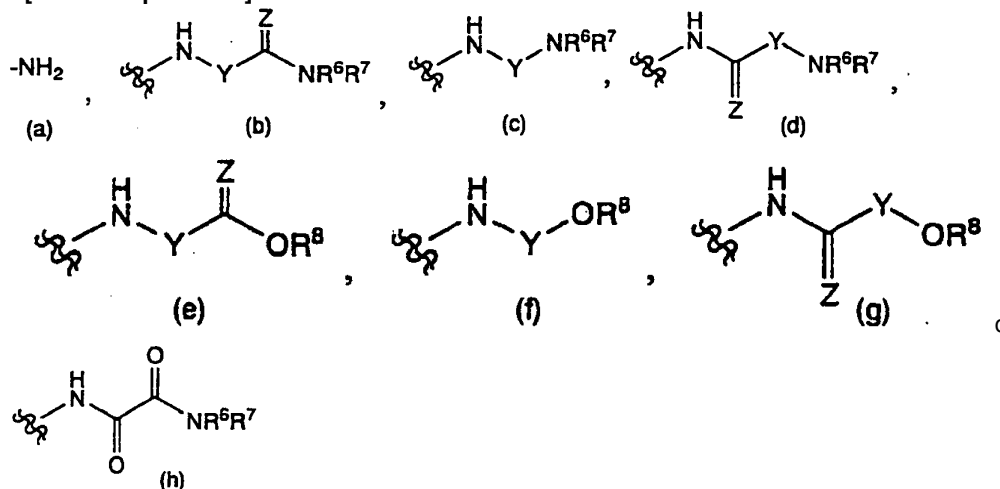
[7] El compuesto de acuerdo con 5 o 6, en el que n es 2 y m es 0, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[8] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 7, en el que R^5 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[9] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 8, en el que R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, o amidino opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[10] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 8, en el que $NR^{2a}R^{2b}$ se representa mediante la fórmula:

[Fórmula química 6]



cada R^6 , R^7 y R^8 es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior o acilo;

Y es alqueno inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, o alquino inferior opcionalmente sustituido;

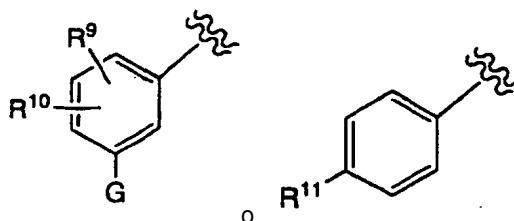
Z es O o S;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[11] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 10, en el que el anillo A es fenilo opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[12] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 10, en el que el anillo A se representa mediante la fórmula:

[Fórmula química 7]



en la que R^9 , R^{10} y R^{11} son un átomo de hidrógeno o G;

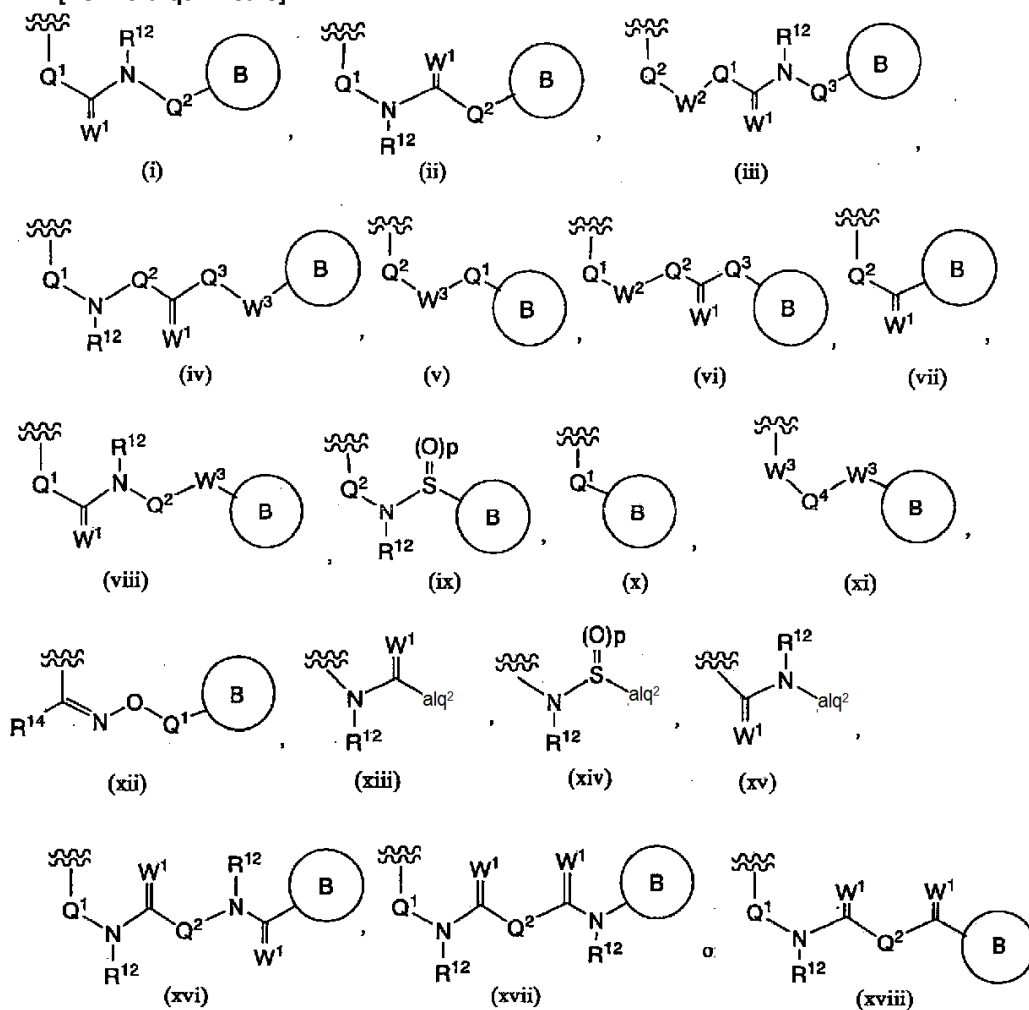
G es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aciloxi opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo inferior opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo inferior opcionalmente sustituido, carbamoilo inferior opcionalmente sustituido, alquiltio inferior opcionalmente sustituido, ariltio inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido sulfonilo, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, arilsulfonilo inferior opcionalmente sustituido, sulfamoilo inferior opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico inferior opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, o heterocíclico inferior opcionalmente sustituido;

cada G puede ser diferente independientemente;

su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[13] El compuesto de acuerdo con 12, en el que G se representa mediante la fórmula:

[Fórmula química 8]



Q^1 , Q^2 y Q^3 son cada uno un enlace, alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquilenilo inferior opcionalmente sustituido;

Q^4 es alquileo inferior opcionalmente sustituido o alquilenilo inferior opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son cada uno independientemente O o S;

W^8 es O, S, o NR^{12} ;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alcoxycarbonilo inferior alquilo inferior, alquilo carbocíclico inferior o acilo;

R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo inferior;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

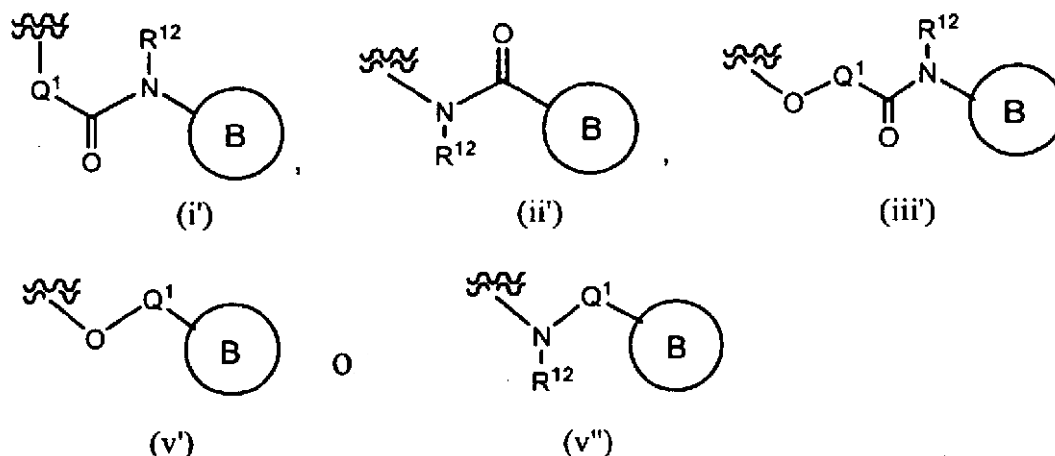
Alq^2 es alquilo inferior opcionalmente sustituido; p es 1 o 2;

si existen múltiples W^1 , múltiples W^3 y múltiples R^{12} , son cada uno independientemente diferentes, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

[14] El compuesto de acuerdo con 13, en el que el anillo B es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, ciano, carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclicoxi opcionalmente sustituido y un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

[15] El compuesto de acuerdo con 13, en el que G se representa mediante la fórmula:

[Fórmula química 9]



su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[16] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 15, en el que R^5 es alquilo C1 a C3, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[17] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 15, en el que R^5 es metilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

[18] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 17, en el que R^{3a} y R^{3b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

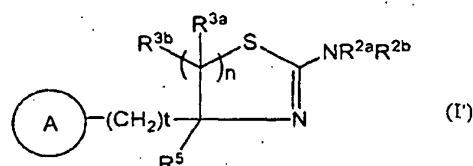
[19] El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de 5 a 17, en el que todos los R^{3a} y todos los R^{3b} son átomos de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

[20] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de 5 a 19, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo como principio activo.

[21] Una composición que tiene actividad inhibidora de BACE 1 que contiene el compuesto como se ha definido en uno cualquiera de 5 a 19, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I'):



5 en la que t es 0 o 1;

el anillo A es fenilo sustituido o piridilo sustituido;

R^{2a} es un átomo de hidrógeno; R^{2b} es un átomo de hidrógeno, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido o amidino opcionalmente sustituido;

10 cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alcoxi C1 a C15 opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

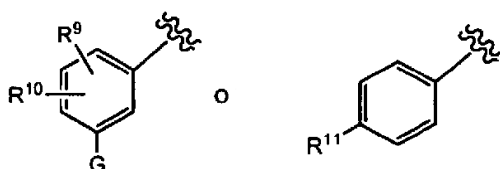
n es un número entero de 1 o 3;

cada R^{3a} y cada R^{3b} , puede ser diferente independientemente; y

R^5 es alquilo C1 a C3;

15 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A se representa mediante la fórmula:



20 en la que R^9 y R^{10} son un átomo de hidrógeno o G;

R^{11} es G;

25 G es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, mercapto, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alcoxi C1 a C15 opcionalmente sustituido, alqueno C2 a C15 opcionalmente sustituido, alquino C2 a C10 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, ariloxycarbonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alquiltio C1 a C15 opcionalmente sustituido, ariltio opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15

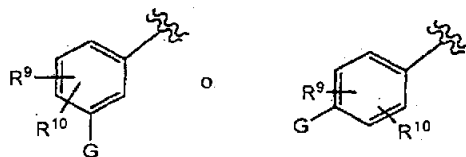
30 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquil sulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbociclicoxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterociclicoxi

35 "alqueno C2 a C15" es un alqueno lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 15 que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria, y

"alquino C2 a C10" es un alquino lineal o ramificado de un número de carbonos de 2 a 10, que tiene uno o más triples enlaces en una posición arbitraria,

40 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:



45 en las que R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi C1 a C15 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15

50 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, sulfamoilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbociclicoxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterociclicoxi

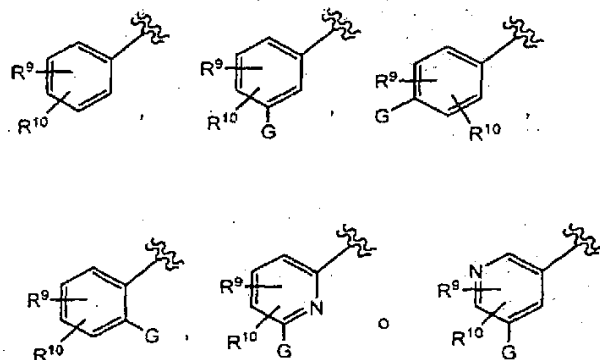
opcionalmente sustituido;

G se define en la reivindicación 2; y

$\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ es NH_2 ;

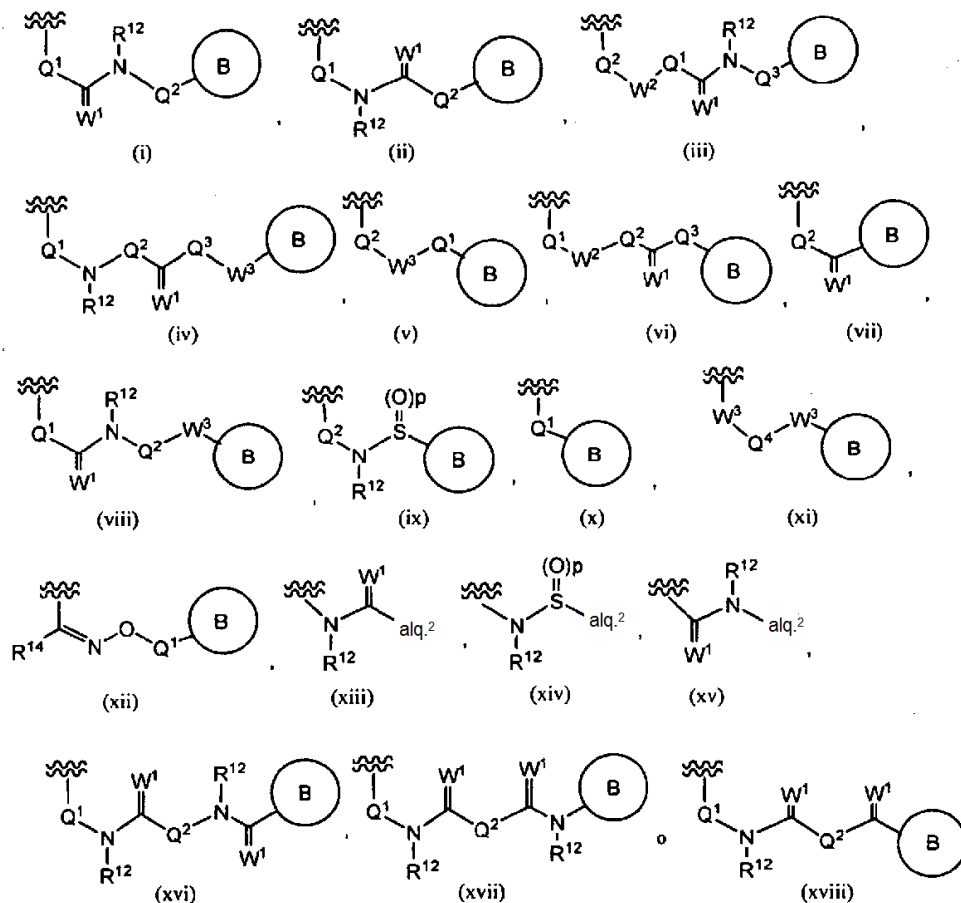
5 su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el anillo A se representa mediante la siguiente fórmula:



- 10 en las que R^9 y R^{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, ciano, nitro, alcoxi C1 a C15 opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, carbamoilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo C1 a C15 opcionalmente sustituido, arilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido, carbocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido;
- 15

G se representa mediante la fórmula:



Q^1 , Q^2 y Q^3 con cada uno independientemente un enlace, alquileo C1 a C10 opcionalmente sustituido, o alquilenilo C2 a C10 opcionalmente sustituido;

Q^4 es alquileo C2 a C10 opcionalmente sustituido o alquilenilo C2 a C10 opcionalmente sustituido;

W^1 y W^2 son cada uno independientemente O o S;

W^3 es O, S o NR^{12} ;

R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo C1 a C15, hidroxialquilo C1 a C15, alcoxi C1 a C15 alquilo C1 a C15, alcóxicarbonilo C1 a C15 alquilo C1 a C15, alquilo carbocíclico C1 a C15 o acilo;

R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo C1 a C15;

el anillo B es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;

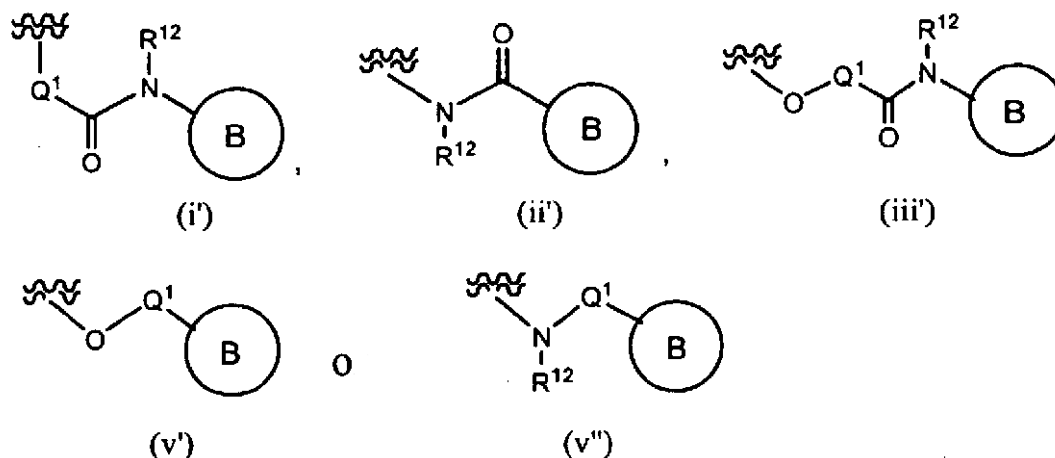
Alq^2 es alquilo C1 a C15 opcionalmente sustituido;

p es 1 o 2;

si existen múltiples W^1 , múltiples W^3 y múltiples R^{12} , cada uno puede ser diferente independientemente, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que

G se representa mediante la fórmula:



su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^5 es metilo, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que todos los R^{3a} y todos los R^{3b} son átomos de hidrógeno, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

8. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo como principio activo.

9. Una composición que contiene el compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), síndrome de Down, alteración de la memoria, enfermedad de priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), alteración cognitiva leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, demencia con enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide.

10. Una composición que contiene el compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, en la que t es 0, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo para su uso en un método de prevención y/o tratamiento de demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer, demencia senil de tipo Alzheimer), síndrome de Down, alteración de la memoria, enfermedad de priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), alteración cognitiva leve (MCI), hemorragia cerebral hereditaria tipo Dutch con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, otro tipo de demencia degenerativa, demencia mixta con tipo Alzheimer y vascular, demencia con enfermedad de Parkinson, demencia con parálisis supranuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer con enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, angiopatía amiloide.