

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 542 753**

51) Int. Cl.:

<b>C07D 277/20</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/44</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/415</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4965</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4155</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/42</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/426</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>C07D 231/38</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)	<b>C07D 241/20</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 261/14</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2009 E 09738624 (7)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2275414**

54) Título: **Derivado de ciclopentilacrilamida**

30) Prioridad:

**28.04.2008 JP 2008116995**  
**24.06.2008 JP 2008164502**

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

**10.08.2015**

73) Titular/es:

**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)**  
**6, Kanda Surugadai 2-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8311, JP y**  
**TEIJIN PHARMA LIMITED (50.0%)**

72) Inventor/es:

**FUKUDA, YASUMICHI;**  
**ASAHINA, YOSHIKAZU;**  
**TAKADOI, MASANORI y**  
**YAMAMOTO, MASANORI**

74) Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 542 753 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivado de ciclopentilacrilamida

**CAMPO TÉCNICO**

5 La presente invención se refiere a un activador de glucoquinasa (que puede abreviarse como GK). La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de la diabetes, la obesidad, y similares, que contengan el activador de GK como ingrediente activo.

**ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA**

10 Según una encuesta realizada a pacientes llevada a cabo por el Ministerio Japonés de Salud, Trabajo y Bienestar en Heisei 14 (2002), el número total de pacientes de diabetes en Japón era de 2,28 millones. Además, según una encuesta sobre diabetes realizada el mismo año, el número total de personas con "fuerte sospecha de padecer diabetes" y de personas en las cuales la "posibilidad de diabetes no puede negarse" había aumentado hasta los 16,20 millones, y este aumento se ha percibido como un problema.

15 Puesto que la capacidad secretora de insulina de los japoneses es baja debido a factores genéticos, el mercado doméstico japonés es principalmente para dificultades de secreción de insulina. Sin embargo, debido a la occidentalización de los hábitos alimenticios de los japoneses, el número de pacientes con resistencia a la insulina va aumentando gradualmente en los últimos años. Por consiguiente, existe una demanda de fármacos que sean efectivos tanto para las dificultades de secreción de insulina como para la resistencia a la insulina.

20 La glucoquinasa (GK), que cataliza la fosforilación de la glucosa, actúa como un sensor de glucosa en el organismo e incrementa la utilización de glucosa en el hígado y la secreción de insulina en un estado de glucosa elevada. En los pacientes de diabetes, la homeostasis de la concentración de glucosa en el cuerpo no se mantiene en un estado normal. Por lo tanto, activando la GK, se facilita la secreción de insulina en el páncreas, que depende de la concentración de glucosa. Por el contrario, la activación de GK aumenta la utilización de glucosa y suprime la producción de glucosa. Esta acción dual reduce el nivel de glucosa en sangre (Documentos No Patente 1 a 3). Por tanto, es deseable proporcionar activadores de GK útiles como fármacos para la diabetes que sean eficaces tanto  
25 las dificultades de secreción de insulina (acción en el páncreas) como en la resistencia a la insulina (acción en el hígado).

30 Se conocen varios compuestos de amida como activadores de GK. Los ejemplos de dichos compuestos de amida incluyen: propionamidas de aril cicloalquilo (Documento Patente 1); propionamidas N-heteroaromáticas o ureido trans olefínicas 2,3-di-sustituidas (Documento Patente 2); amidas heteroaromáticas de alquinil fenilo (Documento Patente 3); hidantoínas (Documento Patente 4); fenilacetamidas sustituidas (Documento Patente 5); fenil amidas sustituidas con para-alkil, aril, cicloheteroalquil o heteroaril (carbonil o sulfonil) amino (Documento Patente 6); benceno acetamidas sustituidas con alfa-acilo y alfa-heteroátomo (Documento Patente 7); tetrazolil-fenil acetamidas (Documento Patente 8); compuestos heteroaromáticos condensados (Documento Patente 9); fenilacetamidas que tienen un cicloalcano con un único átomo de carbono sustituido o un heterociclo (Documento Patente 10); y otros  
35 compuestos de amida (Documentos Patentes 11 a 21). Sin embargo, dichos documentos de patentes no describen compuestos de acrilamida en los que dos átomos de flúor están unidos a diferentes átomos de carbono de un grupo ciclopentilo.

**DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR****DOCUMENTOS PATENTES**

40 [Documento Patente 1] folleto WO2000/05829.  
[Documento Patente 2] folleto WO2001/04421.  
[Documento Patente 3] folleto WO2001/08346.  
[Documento Patente 4] folleto WO2001/083478.  
[Documento Patente 5] folleto WO2001/085706.  
45 [Documento Patente 6] folleto WO2001/085707.  
[Documento Patente 7] folleto WO2002/00820.  
[Documento Patente 8] folleto WO2002/014312.  
[Documento Patente 9] folleto WO2002/046173.  
[Documento Patente 10] folleto WO2003/095438.

[Documento Patente 11] folleto WO2004/052869.

[Documento Patente 12] folleto WO2004/07203.

[Documento Patente 13] folleto WO2004/072066.

[Documento Patente 14] folleto WO2005/103021.

5 [Documento Patente 15] folleto WO2006/016174.

[Documento Patente 16] folleto WO2006/016178.

[Documento Patente 17] folleto WO2006/016194.

[Documento Patente 18] folleto WO2006/059163.

[Documento Patente 19] Patente de EE.UU. nº 6911545.

10 [Documento Patente 20] folleto WO2007/026761.

[Documento Patente 21] folleto WO2008/012227.

#### DOCUMENTO NO PATENTE

[Documento No Patente 1] Diabetes 45, 223-241 (1996)

[Documento No Patente 2] Diabetes 41, 792-806 (1992)

15 [Documento No Patente 3] FASEB J, 10, 1213-1218 (1996)

#### SUMARIO DE LA INVENCIÓN

#### PROBLEMAS A RESOLVER CON LA INVENCIÓN

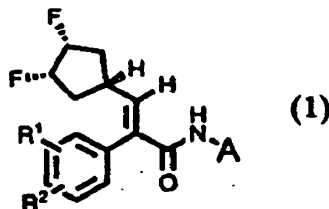
20 Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan un excelente efecto activador de GK o un excelente efecto hipoglucémico, y utilizar los compuestos para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad y otros similares.

#### MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

25 Los presentes inventores han llevado a cabo estudios exhaustivos para resolver los anteriores problemas, y observaron que, entre los compuestos de acrilamida que tienen un grupo 3,4-difluorociclopentilo en su posición 3, los compuestos que tienen estereoestructuras presentan excelentes efectos hipoglucémicos y de activación de GK. En consecuencia, se ha realizado la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a lo siguiente:

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



30 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilamino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, y A es un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir.

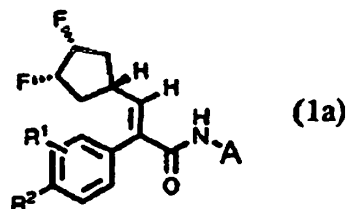
35 (2) El compuesto según (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

(3) El compuesto según (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>2</sup> es un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.

(4) El compuesto según (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  es un grupo ciclopropilsulfonilo.

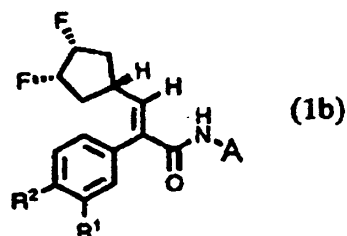
(5) El compuesto según (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, y  $R^2$  es un grupo metilsulfonilo.

5 (6) El compuesto según cualquiera de (1) a (5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está representado por la fórmula general (1a):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y A son tal como se define en (1).

10 (7) El compuesto según una cualquiera de (1) a (5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está representado por la fórmula general (1b):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y A son tal como se define en (1).

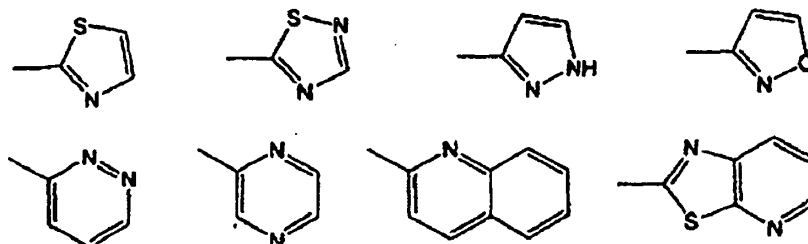
15 (8) El compuesto según cualquiera de (1) a (7) o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que A es un grupo heteroarilo no sustituido o un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo representado por la fórmula  $(O)_p(CH_2)_mC(O)OR^3$  donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , m es un número entero de 0 a 2, y p es 0 ó 1.

20 (9) El compuesto según cualquiera de (1) a (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$  que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

25 (10) El compuesto según (8) o (9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido, conteniendo dicho anillo heteroaromático de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno adyacente a un átomo de conexión al anillo.

(11) El compuesto según (8) o (9) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un heterociclo condensado no sustituido o mono-sustituido que tiene un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, conteniendo el anillo heteroaromático de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, estando uno de los heteroátomos adyacente a un átomo de conexión al anillo.

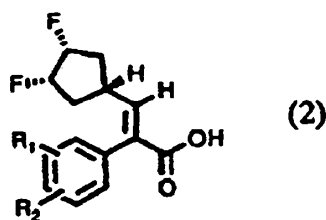
30 (12) El compuesto según (8) o (9), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un anillo heteroaromático no sustituido o sustituido seleccionado entre los siguientes anillos:







- 3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il) acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-difluorometoxi]benzo[d]tiazol-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, 1-metiletil 2-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]benzo[d]tiazol-6-carboxilato, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-butoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]acrilamida, y etil 2-[(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi)acetato.
- 5 (15) El compuesto según (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpiracin-2-il)acrilamida y (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.
- 15 (16) El compuesto según (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpiracin-2-il)acrilamida y (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.
- (17) Un compuesto según cualquiera de (1) a (16) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes.
- 20 (18) El uso de un compuesto según cualquiera de (1) a (16) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de la diabetes.
- (19) Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según cualquiera de (1) a (16), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- (20) Un compuesto representado por la fórmula general (2):



- 25 Donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxiamino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.
- 30 (21) El compuesto según (20), donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>2</sup> es un grupo ciclopropilsulfonilo.
- (22) El compuesto según (20), donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, y R<sup>2</sup> es un grupo metilsulfonilo.

### VENTAJAS DE LA INVENCION

- Según la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen un excelente efecto activador de GK o hipoglucémico y pocos efectos secundarios (tal como prolongación del intervalo Q-T (relativo a la supresión actual de hERG) y la hipoglucemia inducida por insulina), y por lo tanto se pueden proporcionar productos farmacéuticos excelentes para el tratamiento o la prevención de la diabetes, la obesidad y similares.
- 35

### MEJOR MODO PARA REALIZAR LA INVENCION

- El término "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.
- 40 El término "grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo y un grupo ciclobutilo.
- 45 El término "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" es un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> incluyen un grupo

metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo ciclopropoxi y un grupo ciclobutoxi.

El término "grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" es un grupo alquilsulfanilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfanilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> incluyen un grupo metilsulfanilo, un grupo etilsulfanilo, un grupo propilsulfanilo, un grupo isopropilsulfanilo, un grupo butilsulfanilo, un grupo isobutilsulfanilo, un grupo sec-butilsulfanilo, un grupo terc-butilsulfanilo, un grupo ciclopropilsulfanilo, un grupo ciclobutilsulfanilo y un grupo ciclopentilsulfanilo.

El término "grupo alquilsulfínico C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" es un grupo alquilsulfínico lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfínico cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilsulfínico C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> incluyen un grupo metilsulfínico, un grupo etilsulfínico, un grupo propilsulfínico, un grupo isopropilsulfínico, un grupo butilsulfínico, un grupo isobutilsulfínico, un grupo sec-butilsulfínico, un grupo terc-butilsulfínico, un grupo ciclopropilsulfínico, un grupo ciclobutilsulfínico y un grupo ciclopentilsulfínico.

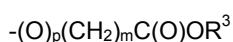
El término "grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" es un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alquilsulfonilo cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> incluyen un grupo metilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo isopropilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo, un grupo isobutilsulfonilo, un grupo sec-butilsulfonilo, un grupo terc-butilsulfonilo, un grupo ciclopropilsulfonilo, un grupo ciclobutilsulfonilo y un grupo ciclopentilsulfonilo.

El término "grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" es un grupo alquilsulfonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que está sustituido con un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metoximetilsulfonilo, un grupo metoxietilsulfonilo, un grupo metoxipropilsulfonilo, un grupo isopropoximetilsulfonilo y un grupo ciclopropoximetilsulfonilo.

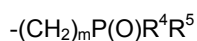
El término "grupo heteroarilo" es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno como átomo constituyente del anillo, y el anillo heteroaromático puede formar opcionalmente un anillo condensado con un anillo benceno o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros. Los ejemplos preferidos de grupo heteroarilo incluyen un grupo en el que el anillo heteroaromático contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, y en el que uno de los heteroátomos es un átomo de nitrógeno adyacente a un átomo de conexión del anillo. El átomo de conexión del anillo es un átomo del anillo que está involucrado en el enlace con el átomo de nitrógeno del grupo amida, y como átomo de conexión del anillo se prefiere un átomo de carbono.

Los ejemplos preferidos del grupo heteroarilo incluyen un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piridilo, un grupo piracinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridacinilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triacinilo, un grupo benzotiazolilo, un grupo benzoxazolilo, un grupo becimidazolilo, un grupo piridotiazolilo y un grupo quinolinilo. Más preferiblemente, el grupo heteroarilo es un grupo tiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo piracinilo, un grupo piridilo, un grupo tiazolo[5,4-b]piridinilo, un grupo tiadiazolilo o un grupo piridotiazolilo.

Preferiblemente, el "grupo heteroarilo sustituido o no sustituido" de A es un grupo heteroarilo no sustituido o mono-sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen: átomos de halógeno; grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> sustituidos opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo (tal como un grupo metilo, un grupo terc-butilo, un grupo ciclopropilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluorometilo y un grupo 1,2-dihidroxi-etilo); grupos alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> sustituidos opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; grupos alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos alcocarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos alcocarbonilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; grupos alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; grupo aminoalquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> sustituido opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; grupos arilo (tal como grupo fenilo), grupos heteroarilo; grupos heterocíclicos alifáticos sustituidos opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> (tal como un grupo morfolino y un grupo dioxolilo); grupos heterociclicarbonilo alifáticos; grupos heterociclicarbonilo alifáticos; grupos heterociclicarbonilo alifático-alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos heterociclicarbonilo alifático-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos heterociclicarbonilo alifático-alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos aminosulfonilo sustituidos opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>; grupos hidroxialquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; un grupo nitro, un grupo ciano; grupos representados por la fórmula



(donde R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, m es un número entero entre 0 y 2, y p es 0 ó 1); y los grupos representados por la fórmula



(donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son cada uno de forma independiente un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, y m es un número entero entre 0 y 2).



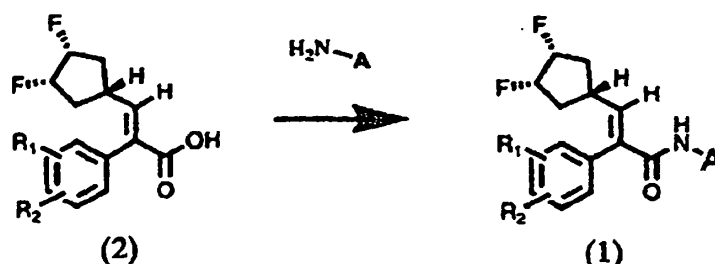
Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico y ácido tartárico.

5 Los ejemplos específicos del compuesto según la presente invención incluyen los siguientes compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(4-metil-tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(5-metil-tiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(4-(1,2-dihidroxi-etil)-tiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(1,2-dihidroxi-etil)-tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-[4-tert-butiltiazol-2-il]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[4-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-tiazol-2-il]acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[4-(2-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)-tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metilpiperacina-1-il-sulfonil)-tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(3-metoxi-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(piridin-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-cloropiridin-2-il)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[5-(metiltio)piridin-2-il]acrilamida, (E)-N-(5-ciclopropilpiridin-2-il)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-(piracina-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metilpiracina-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-etilpiracina-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipiracina-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metiletoksi)piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoksi)piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(3-metoxipropoxi)piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietoksi)piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[5-[2-(metiltio)etoxi]piracina-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-hidroxi-etil)piracina-2-il]acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piracina-2-il]acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxietoksi)piracina-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(2R)-1,2-dihidroxi-etil]piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(2S)-1,2-dihidroxi-etil]piracina-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, dietil 5-[(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)]acrilamida}piracina-2-ilfosfonato, dietil 5-[(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)]acrilamida}piracina-2-il)metilfosfonato, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-metil-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-etil-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-N-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil)-1H-pirazol-3-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-1H-pirazol-3-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietoksi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]-2-(4-(metilsulfonil)fenil)acrilamida, etil (E)-2-(2-[(R)-2-(4-(metilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazolo[5,4-b]piridin-2-iloxi)acetato, (E)-2-[4-



El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede producirse, por ejemplo, mediante el siguiente proceso de producción con el compuesto representado por la fórmula general (2) como intermedio:

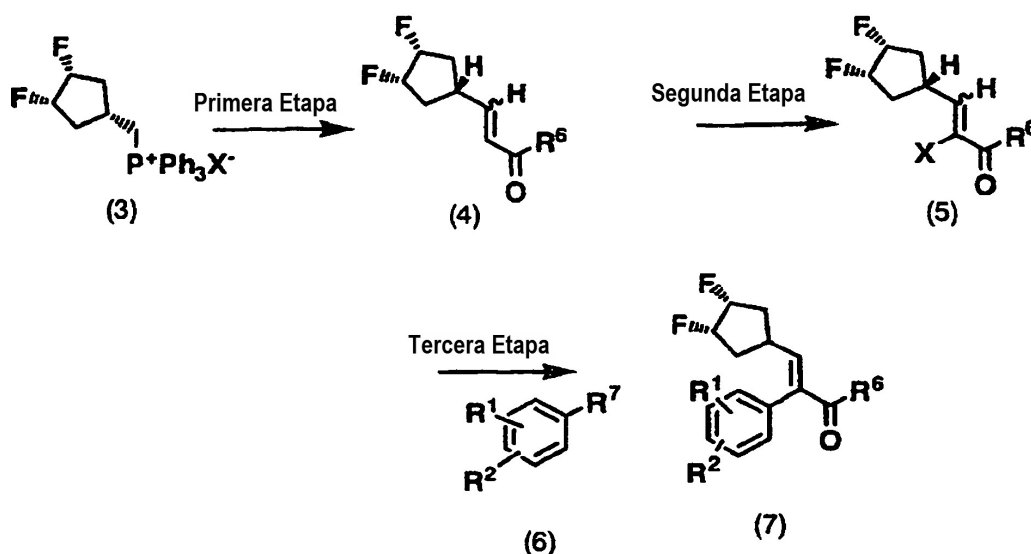


5 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y A son como se han definido antes.

En este proceso, el compuesto representado por la fórmula general (2) se hace reaccionar con una heteroarilamina en presencia de un reactivo adecuado para producir el compuesto representado por la fórmula general (1).

Esta reacción puede llevarse a cabo usando un método apropiado tal como un método que usa un agente de condensación general, el método del éster activo, el método del anhídrido mezclado, el método del haluro de ácido, o el método de carbodiimida. Los ejemplos de reactivo usado en la anterior reacción incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, N,N'-dicinaclohexinalcarbodiimida, N,N'-diisopropinalcarbodiimida, yoduro de 1-metinal-2-bromopinaridinio, N,N'-carbonaldiimidazol, cloruro de difeninalfosforinal, azida de difeninalfosforinal, carbonato de N,N'-disuccinimidinal, oxalato de N,N'-disuccinimidinal, hidrocloreto de 1-etinal-3-(3-dimetinalaminopropinal)carbodiimida, etinal cloroformato, isobutinal cloroformato, hexafluorofosfato de benzotriazo-10 1-inal-oxina-tris(dimetinalamino)fosfonio y N-bromosuccinimida/trifeninalfosfina. En este proceso, se puede usar una base o un aditivo de condensación junto con el reactivo anterior. En este proceso se puede usar cualquier base siempre que no participe en la reacción. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de dicha base. Los ejemplos de bases incluyen: alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido sódico y etóxido sódico, hidruros de metales alcalinos tales como hidruro sódico e hidruro potásico, bases orgánicas de metales alcalinos tales como n-butillitio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio; bases orgánicas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina, imidazol, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, 1,5-diazabicyclo[3,0]non-5-eno, y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y bases inorgánicas tales como carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico. Los ejemplos de aditivo de condensación incluyen hidrato de N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida, 3-hidroxi-25 3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazol y pentafluorofenol. Se puede usar cualquier disolvente como disolvente de reactivo, siempre que no participe en la reacción. Los ejemplos preferidos de dicho disolvente incluyen: disolventes hidrocarbonados tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno; disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, 1,2-diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; disolventes de éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano, nitroetano, N,N-dimetilformamida, N-metilpiperidona, sulfolano y dimetil sulfóxido. La reacción habitualmente se lleva a cabo con fluidez entre  $-78^{\circ}\text{C}$  y  $200^{\circ}\text{C}$ .

Adicionalmente, los compuestos representados por las fórmulas (1) y (2) de la presente invención también pueden producirse en base a las siguientes etapas de producción.



(donde  $R^6$  representa un grupo alcoxi sustituido opcionalmente o un grupo amino sustituido opcionalmente,  $R^7$  representa un derivado de ácido bórico, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y X representa un átomo de halógeno;  $R^1$  y  $R^2$  son como se ha definido anteriormente).

#### 5 (Primera Etapa)

La primera etapa es para producir un derivado de ácido acrílico (4) haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (3) con un glicialdehído en presencia de una base. Los ejemplos de base usada en esta reacción incluyen amidas de metal alcalino tales como diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de potasio, hidruros metálicos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, carbonato potásico, terc-butóxido de potasio y n-butillitio. En esta reacción, se prefiere la bis(trimetilsilil) amida de litio.

Como disolvente para esta reacción se puede usar cualquier disolvente, siempre que no participe en la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen disolventes hidrocarbonados tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, y disolventes de éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La reacción se produce con fluidez a entre  $-80^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ .

#### (Segunda Etapa)

Esta etapa es para producir un derivado de ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-2-halógeno-acrílico mediante halogenación del derivado de ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-acrílico representado por la fórmula (4) obtenido en la anterior primera etapa con un halógeno molecular, y a continuación haciéndolo reaccionar con la base.

Los ejemplos de base usada en esta reacción incluyen sales de ácido carbónico tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cesio y carbonato de bario, o bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, N,N,N-tetrametiletildiamina, diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno, diazabicyclo[4,3,0]-5-noneno, bases de fosfaceno y pentaisopropilguanidina. Sin embargo, en esta reacción se prefiere la trietilamina.

Como disolvente para esta reacción se puede usar cualquier disolvente, siempre que no participe en la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen disolventes hidrocarbonados tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, y disolventes de éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano. La reacción se produce con fluidez a entre  $-80^{\circ}\text{C}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ .

#### 30 (Tercera Etapa)

Esta etapa es para producir un derivado de ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-2-(fenilo sustituido)-acrílico haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (6) con el derivado de ácido 3-(3,4-difluorociclopentil)-2-halógeno-acrílico representado por la fórmula (5) obtenido en la anterior segunda etapa en presencia de un catalizador y una base.

En la fórmula, si  $R^7$  es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, por ejemplo, ácido bórico, diboruro de pinacolato o similar, se puede hacer reaccionar para convertir el compuesto en un derivado de ácido bórico para uso en presencia de un complejo de paladio, tal como dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfina)ferrocenopaladio(II), y una sal de ácido acético, tal como acetato potásico. El derivado de ácido bórico así obtenido se usa tras

ser aislado y purificado, o se prepara en el sistema de reacción. Como catalizador para esta reacción se puede usar tetrakis(trifenilfosfina)paladio, acetato de paladio o un complejo de paladio tal como dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II).

5 Como base para esta reacción se puede usar una sal de ácido carbónico tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de calcio, carbonato de cesio, carbonato de bario, o una sal de ácido acético tal como acetato potásico y acetato sódico.

10 Como disolvente para esta reacción se puede usar cualquier disolvente, siempre que no participe en la reacción. Los ejemplos de dicho disolvente incluyen disolventes hidrocarbonados tales como pentano, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno y xileno, disolventes hidrocarbonados halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, y disolventes de éter tales como dietil éter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; disolventes polares apróticos tal como acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano, nitroetano, N,N-dimetilformamida y dimetil sulfóxido; disolventes de alcohol tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol, y alcohol bencílico; y agua. Se puede usar un tipo de disolventes, o dos o tres tipos de disolventes en combinación. La reacción se produce con fluidez a entre -80°C y 150°C.

15 Una realización de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que contiene, como ingrediente activo, el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los productos farmacéuticos de la presente invención presentan un efecto activador de GK o un efecto hipoglucémico, y por lo tanto son útiles para el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo I, la diabetes de tipo II, la hiperlipemia (colesterolemia hiper LDL, hipertrigliceridemia y colesterolemia hipo HDL), la obesidad, la resistencia a insulina, la tolerancia a la glucosa alterada, el síndrome metabólico y otros similares.

20 El producto farmacéutico de la presente invención puede administrarse oral o parenteralmente, por ejemplo, intrarrectalmente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente o percutáneamente.

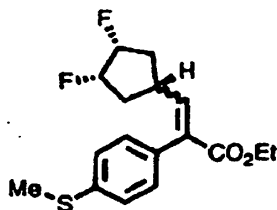
25 El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como producto farmacéutico en cualquier forma (por ejemplo, una composición sólida, una composición líquida, u otro tipo de composición). En función de la necesidad se selecciona la forma óptima. El producto farmacéutico de la presente invención se puede producir añadiendo un vehículo farmacéuticamente aceptable al compuesto de la presente invención. Más específicamente, los aditivos usados habitualmente, tales como excipientes, extensores, aglomerantes, desintegrantes, recubrimientos, agentes de recubrimiento azucarados, modificadores de pH y agentes solubilizantes, y un disolvente acuoso o no acuoso, se añaden al compuesto de la presente invención, y la mezcla se puede conformar en varias formas, tal como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, fármacos en polvo, formulaciones líquidas, emulsiones, suspensiones e inyecciones, empleando cualquier método de formulación usado comúnmente.

30 La dosis del compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo depende del tipo de enfermedad, de la condición, peso, edad y sexo de un paciente, de la ruta de administración, y similares. La dosis oral para un adulto preferiblemente está entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/kg de masa corporal/día, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 200 mg/kg de masa corporal/día. Esta cantidad puede administrarse en una única dosis o en dosis divididas a lo largo del día.

35 Si es necesario, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse junto con uno o más compuestos diferentes de los activadores de GK. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar en combinación con uno o más agentes anti-obesidad y agentes anti-diabéticos (o hipoglucémicos) que incluyen sulfonilureas, biguanidas, antagonistas de glucagón, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, promotores de la secreción de insulina, sensibilizadores de insulina, y otros similares.

40 Los ejemplos de sulfonilureas incluyen gliburide, glimepiride, glipiride, glipizida, clorpropamida, gliclazida, glisoxepide, acetohexamida, glibornuride, tolbutamida, tolazamida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida y tolclidamida. Los ejemplos de biguanidas incluyen metformina, fenformina y buformina. Los ejemplos de los antagonistas de glucagón incluyen antagonistas de glucagón peptídicos y no peptídicos. Los ejemplos de los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa incluyen acarbosa, voglibosa y miglitol. Los ejemplos de los sensibilizantes de insulina incluyen sibutramina y orlistat. El compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado con otros agentes antidiabéticos, hipoglucémicos y anti-obesidad.

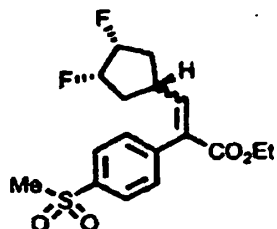
45 50 Todos los ejemplos que no entran dentro del alcance de la reivindicación 1 son ejemplos de referencia; los demás representan realizaciones de la invención.

**Ejemplo 1****Éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metiltio)fenil]acrílico**

5 Se suspendió yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfonio (2,67 g) en tetrahidrofurano (10 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (una disolución 1 mol/L en tetrahidrofurano, 5,30 mL) a la suspensión a -40°C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a -40°C durante 2 horas. Posteriormente, se añadió gota a gota una disolución de éster etílico de ácido 2-[4-(metiltio)fenil]oxoacético (1,12 g) en tetrahidrofurano (3,70 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (10 mL) a la mezcla de reacción, y el pH de la mezcla se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 3 mol/L. Se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano : acetato de etilo = 4:1) para producir el éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metiltio)fenil]acrílico (1,54 g).

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,84-2,19 (m, 6H), 2,28-2,42 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,55-2,69 (m, 1H), 3,17-3,31 (m, 1H), 4,21 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,27 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,68-5,04 (m, 4H), 6,13 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 6H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 327 (MH<sup>+</sup>).

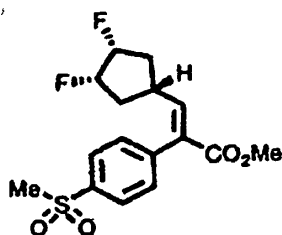
**Ejemplo 2****Éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico**

20 Se disolvió éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metiltio)fenil]acrílico (3,00 g) en diclorometano (31 mL), se añadió ácido m-cloroperoxisulfónico (5,37 g) a la disolución preparada en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 0,5 horas mientras que se enfriaba en el baño de hielo, y después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se eliminaron las sustancias insolubles de la mezcla de reacción mediante filtración, y el filtrado se diluyó con diclorometano (42 mL). La disolución de diclorometano obtenida se lavó con una disolución acuosa al 10% de sulfito sódico (20 mL x 2), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2,0 mL x 2), y salmuera saturada (20 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico (3,41 g).

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,86-2,20 (m, 6H), 2,30-2,56 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,35-3,48 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,29 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,69-5,10 (m, 4H), 6,29 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,93-7,97 (m, 2H).

MS (EI) m/z: 358 (M<sup>+</sup>).

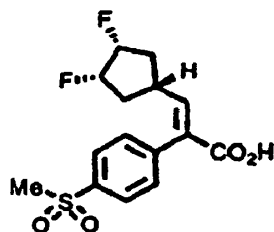
35

**Ejemplo 3****Éster metílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico**

5 Se suspendió éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico (5,00 g) en metanol (26 mL). Una disolución de metóxido sódico preparada a partir de 460 mg de sodio y 20 mL de metanol se añadió gota a gota a la suspensión obtenida a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el metanol a presión reducida, y el residuo resultante se recogió mediante filtración y se lavó con metanol (50 mL) para dar lugar al éster metílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico (3,98 g).

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,87-2,20 (m, 4H), 2,43-2,58 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,69-4,95 (m, 2H), 7,12 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H), 7,96 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H).

MS (EI)  $m/z$ : 344 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 4****Ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico**

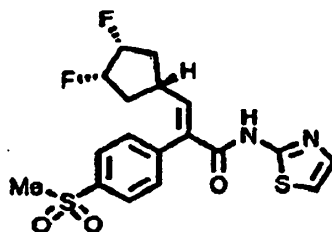
15 Se añadió una disolución mixta de ácido sulfúrico concentrado (6,89 mL), ácido acético (37,1 mL) y agua (22,5 mL) a éster metílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico (3,95 g), y la mezcla se agitó con calefacción a 103°C (temperatura interna) durante 3 horas. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (37 mL) al residuo, y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (100 mL). El precipitado recogido se disolvió en una disolución de hidrogenocarbonato sódico saturada en agua y se extrajo con diclorometano (15 mL x 2). Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa, mientras que se enfriaba en un baño de hielo, para acidificar. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua (100 mL) para dar lugar al ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrílico (3,26 g).

25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,88-2,21 (m, 4H), 2,47-2,62 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,73-4,97 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H).

MS (EI)  $m/z$ : 330 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 5**

30 **(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (compuesto 1A de la presente invención)**



Se añadió cloruro de tionilo (3,43 mL) a ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]acrílico (343 mg) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de que la mezcla se hubiera enfriado hasta temperatura ambiente, el cloruro de tionilo se eliminó por evaporación. Se añadió tolueno (3 mL x 3) a la mezcla, y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. Una disolución de 2-aminotiazol (104 mg) en piridina (1,37 mL) se añadió al residuo resultante en un baño de hielo con sal, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 mol/L (30 mL x 2), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (30 mL x 2) y salmuera saturada (30 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : metanol = 50:1), y el compuesto obtenido se lavó con dietil éter para producir E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (154 mg).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 413 (MR<sup>+</sup>).

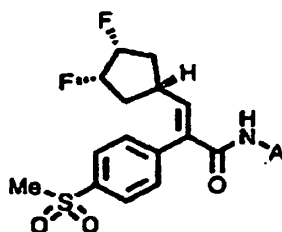
HRMS (ESI<sup>+</sup>) para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) : calculado, 413,08051; encontrado, 413,08048.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,82-2,01 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 4,84-5,08 (m, 2H), 7,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,21 (brs, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,4 (brs, 1H).

### Ejemplo 6

Los compuestos 2A a 62A de la presente invención fueron producidos según el mismo procedimiento del Ejemplo 5.

En las siguientes Tablas, las rotaciones ópticas de los compuestos 7A, 8A, 40A, 41A, 53A y 54A de la presente invención se midieron usando metanol como disolvente, y las rotaciones ópticas de los compuestos 51A y 52A de la presente invención se midieron usando diclorometano. Las rotaciones ópticas del resto de compuestos de la presente invención se midieron usando cloroformo.



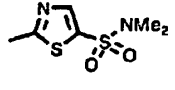
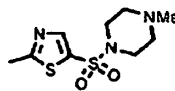

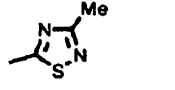
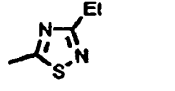
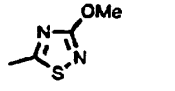
[Tabla 1]

Compuesto N°	Estructura (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	Rotación óptica
2A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,93-2,15 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H) 3,17 (s, 3H). 4,75-4,80 (m, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H) 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,13 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 431,1 (MH <sup>+</sup> )	
3A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1,80-2,00 (m, 2H), 2,04-2,25 (m, 2H), 2,47-2,70 (m, 1H), 3,25 (s, 3H). 4,78-5,12 (m, 2H), 6,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,7 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 447,1 (MH <sup>+</sup> )	
4A		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,71-2,18 (m, 4H), 2,30 (s, 3H) 2,35-2,48 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 4,71-4,95 (m, 2H) 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,36 (brs 1H),	(ESI <sup>+</sup> ) 427,1 (MH <sup>+</sup> )	


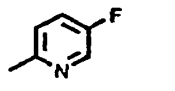
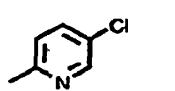
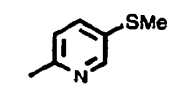




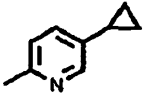
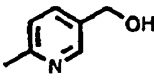
ES 2 542 753 T3

13A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,19 (m, 4H), 2,41-254 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 3,18 (s, 3H), 4,74-4,97 (m, 2H), 7,31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 1,45-7,49 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,07-8,12 (m, 2H), 8,67 (brs, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 520,1 (MH <sup>+</sup> )	
14A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,82-1,99 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 4H), 2,51-2,65 (m, 2,90-3,00 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 4,86-4,95 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 6,95 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 13,1 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 575,1 (MH <sup>+</sup> )	
15A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,22 (m, 4H), 2,42-2,56 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,75-4,97 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,91-9,05 (m, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 414,1 (MH <sup>+</sup> )	
16A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,39-2,56 (m, 2,51 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 4,73-4,97 (m, 2H), :d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 8,08-8,12 (m, 2H), 8,76 (brs, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 428,1 (MH <sup>+</sup> )	
17A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,33 (t, J = 7,9 Hz, 3H), 1,94-2,20 (m, 4H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,85 (q, J = 7,9 Hz, 3,20 (s, 3H), 4,75-4,98 (m, 2H), 7,35 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 8,09-8,14 (m, 2H), 8,76 (brs, 1H),	(ESI <sup>+</sup> ) 442,1 (MH <sup>+</sup> )	
18A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,18 (m, 4H), 2,42-2,52 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,74-4,83 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 1H), 7,32 (d, J=10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 444,1 (MH <sup>+</sup> )	

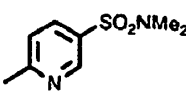

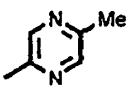
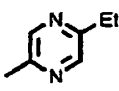
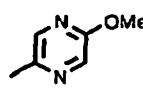
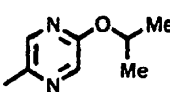
[Tabla 4]

19A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,90-2,20 (m, 4H), 2,37-2,46 (m, 3,16 (s, 3H), 4,70-4,82 (m, 1H), 4,88-4,93 (m, 7,06 (dd, J = 6,7, 4,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,74 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H),	(ESI <sup>+</sup> ) 407,2 (MH <sup>+</sup> )	
20A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,91-2,19 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,13 (d, J = Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,64 (brs, 1H), 8,04-8,10 (m, 3H), 8,32 (dd, J = 92, 4,3 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 425,1 (MH <sup>+</sup> )	
21A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,13 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,64 (brs, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,8 Hz, 1H),	(ESI <sup>+</sup> ) 441,1 (MH <sup>+</sup> )	
22A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,19 (m, 4H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,62 (brs, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 453,1 (MH <sup>+</sup> )	

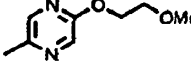
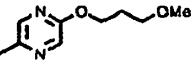
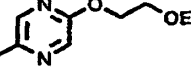
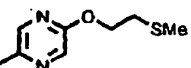
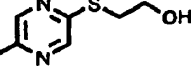
ES 2 542 753 T3

23A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 1H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,70-4,95 (m, 2H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,59 (brs, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 447,2 (MH+)	
24A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,70 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,90-2,30 (m, 4H), 2,40-2,47 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,69 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 437,1 (MH+)	

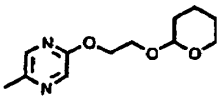
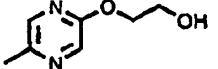
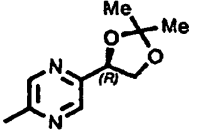
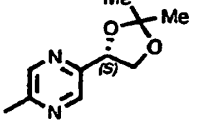
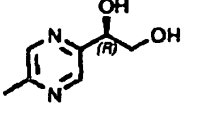
[Tabla 5]

25A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,90-2,17 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 3,17 (s, 3H), 4,75-4,81 (m, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,06-8,10 (m, 3H), 3,47 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H).	(ESI+) 514,1 (MH+)	
26A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,95-2,14 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,75-4,95 (m, 2H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (brs, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 408,1 (MH+)	
27A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,94-2,18 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 2,53 (s, 3H), 3,1,6 (s, 3H), 4,73-4,94 (m, 1H), (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (brs, 1H), 8,05 (d, J = 1,2Hz, 2H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 9,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 422,1 (MH+)	
28A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,93-2,20 (m, 4H), 2,37-2,51 (m, 1H), 2,82 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,71-4,96 (m, 2H), 7,16 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,52 (brs, 1H), 8,04-8,10 (m, 3H), 9,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H),	(ESI+) 436,2 (MH+)	
29A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,74-4,80 (m, 4,89-4,93 (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 1,8 H 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,11 (d, J = 1,8 Hz 1H).	(ESI+) 438,1 (MH+)	
30A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,98-2,15 (m, 4H), 2,36-2,47 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,74-4,79 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 5,26 (sep, J = 6,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 466,2 (MH+) 466,2	

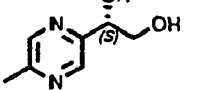
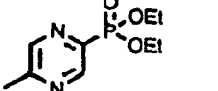
[Tabla 6]

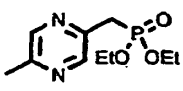


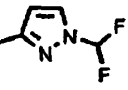
31A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,18 (m, 4H), 2,36-2,48 (m, 3,15 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,73-3,76 (m, 4,48-4,50 (m, 2H), 4,74-4,93 (m, 2H), 7,15 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,42 (brs, 1H), 7,48 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).	(ESI+) 482,2 (MH+)	
32A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,19 (m, 6H), 2,35-2,48 (m, 1H), 3,16 (s, 3H). 3,35 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,40 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,83 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 9,09 (d, J=1,2Hz, 1H).	(ESI+) 496,2 (MH+)	
33A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,23 (t, J = 7,3 hz, 3H), 1,92-2,19 (m, 4H). 2,35-2,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75-3,81 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41 (brs, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 496,2 (MH+)	
34A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,94-2,17 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,88 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 4,51 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H). 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 498,1 (MH+)	
35A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,20 (m, 4H), 2,37-2,51 (m, 1H), 3,07 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,36 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 4,72-4,96 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H) 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 484,1 (MH+)	

[Tabla 7]



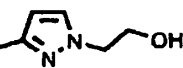
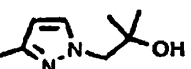
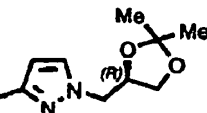
36A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,51-1,62 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2,00-2,13 (m, 4H), 2,37-2,47 (m, 1H), 3,16 (s, 3,49-3,53 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,03-4,09 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H), 4,68 (t J = 3,7 Hz, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 552,2 (MH+)	
37A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,85-2,00 (m, 2H), 2,05-2,25 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 1H), 3,24 (s, 3H). 3,70 (dd, J = 5,5 Hz, 4,9 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,83-4,95 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 1H), 6,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,6 (s, 1H).	(ESI+) 468,1 (MH+)	
38A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,92-2,21 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,16 (s, 3H). 4,01 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 4,73-4,96 (m, 2H), 5,21 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H). 7,61 (brs, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,38 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 508,2 (MH+)	(-)
39A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,49 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,92-2,21 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,16 (s, 3H). 4,01 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 4,73-4,97 (m, 2H), 5,21 (t, J = 6,7 Hz, 1H). 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,60 (brs, 1H), 8,06-8,10 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 9,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 508,2 (MH+)	(+)
40A		(CD <sub>3</sub> OD) δ 1,85-2,05 (m, 2H), 2,08-2,28 (m, 2H), 2,56-2,70 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 11,6, 5,5 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 4,73-4,97 (m, 3H). 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 468,1 (MH+)	(-)

[Tabla 8]

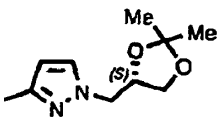
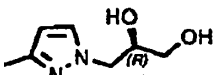
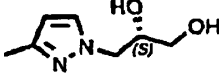
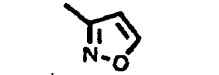
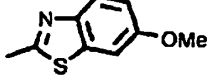
41A		(CD <sub>3</sub> OD) δ 1,86-2,06 (m, 2H). 2,09-2,29 (m, 2H) 2,56-2,71 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 11,6, 4,9 Hz, 1H), 4,74-5,01 (m, 3H). 6,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,00-8,06 (m, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 468,1 (MH+)	(+)
42A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,93-2,22 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 1H), 3,17 (s, 3H). 4,15-4,33 (m, 4H), 4,74-4,97 (m, 2H), 7,21 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,74 (brs, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 8,71-8,73 (m, 1H), 9,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 544,2 (MH+)	

43A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,85 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,98-2,17 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,39 (d, J = 21,4 Hz, 2H), 4,06-4,13 (m, 4H), 4,75-4,80 (m, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,23 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H).	(ESI+) 558,2 (MH+)	
44A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,91-2,14 (m, 4H), 2,32-2,43 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,71-4,92 (m, 2H), 6,76 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,44 (brs, 1H), 7,45 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,03 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H).	(ESI+) 410,1 (MH+)	
45A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,88-2,18 (m, 4H), 2,30-2,45 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,01 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,69-4,94 (m, 2H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 3H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 424,2 (MH+)	
46A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,17 (m, 4H), 2,35-2,46 (m, 3,16 (s, 3H), 4,72-4,92 (m, 2H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,10 (brs, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,06 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H).	(ESI+) 446,1 (MH+)	


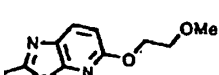
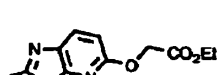
[Tabla 9]

47A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,15 (m, 4H), 2,34-2,42 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,21 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,28 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 6,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 442,1 (MH+)	
48A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,13 (m, 4H), 2,33-2,46 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 4,52 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,72-4,92 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,51 (brs, 1H), 8,05 (dt, J = 9,0, 1,8 Hz, 2H).	(ESI+) 478,1 (MH+)	
49A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,91-2,16 (m, 4H), 2,33-2,45 (m, 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,90 (q, J = 4,89 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 4,9, 6,1 Hz, 2H), 4,72-4,93 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (brs, 1H), 7,46 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,05 (dt, J = 8,0, 1,8 Hz, 2H).	(ESI+) 440,1 (MH+)	
50A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13 (s, 6H), 1,92-2,16 (m, 4H), 2,32-2,42 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,28 (brs, 1H), 3,91 (s, 2H), 4,72-4,80 (m, 1H), 4,84-4,92 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,3Z (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 2H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H).	(ESI+) 468,2 (MH+)	
51A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,32 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,96-2,11 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 8,6 Hz, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6 Hz, 6,1 Hz, 1H), 4,06-4,08 (m, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 4,84-4,93 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H).	(ESI+) 510,2 (MH+)	(+)

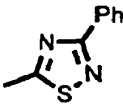
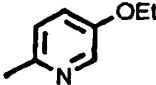
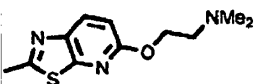
[Tabla 10]

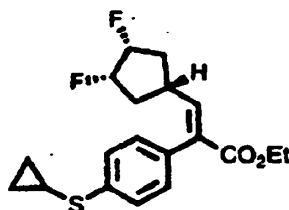
52A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,32 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,91-2,16 (m, 4H), 2,31-2,46 (m, 1H), 3,16 (s, 3H). 3,68 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 2H), 4,31-4,40 (m, 1H), 4,70-4,94 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H). 7,42-7,49 (m, 3H), 8,02-8,07 (m, 2H).	(ESI+) 397,1 (MH+)	(-)
53A		(CD <sub>3</sub> OD) δ 1,83-2,01 (m, 2H), 2,09-2,24 (m, 2,54-2,66 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 13,4, 7,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 13,4, 4,0 Hz, 1H), 4,73-4,95 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 470,2 (MH+)	(+)
54A		(CD <sub>3</sub> OD) δ 1,81-2,01 (m, 2H). 2,08-2,26 (m, 2H), 2,52-2,67 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,45 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 14,1, 4,3 Hz, 1H), 4,73-4,96 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H). 7,99-8,05 (m, 2H).	(ESI+) (MH+)	(-)
55A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,92-2,20 (m, 4H). 2,36-2,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz 1H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,88-7,99 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 397,1 (MH+)	
56A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,85-2,02 (m, 2H). 2,10-2,25 2H), 250-2,60 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 4,87-4,93 1H), 5,00-5,05 (m, 1H), 6,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H). 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,2Hz 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,6 (s, 1 H).	(ESI+) 493,1 (MH+)	

[Tabla 11]

57A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,82-2,15 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 2H). 2,53-2,60 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 4,85-4,95 (m, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 6,96 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 7,21 (t, J = 86,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 12,7 (s, 1H).	(ESI+) 529,1 (MH+)	
58A		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,95-2,17 (m, 4H), 2,39-2,51 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,77-3,79 (m, 2H), 4,54-4,67 (m, 2H), 4,75-4,95 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 8,41 (brs, 1H).	(ESI+) 538,1 (MH+)	
59A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,20 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 4,26 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,74-4,99 (m, 2H). 4,96 (s, 2H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,42 (brs, 1H).	(ESI+) 566,1 (MH+)	

[Tabla 12]

Nº	Estructura (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)
60A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,46-1,50 (m, 2H), 1,98-2,20 (m, 4H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 7,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 3H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,11-8,14 (m, 2H), 9,88 (s, 1H).	(ESI+) 516,2 (MH <sup>+</sup> )
61A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,41 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,94 (m, 2H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,54 (brs, 1H), 7,88 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H).	(ESI+) 451,2 (MH <sup>+</sup> )
62A		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,93-2,20 (m, 4H), 2,29-2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,74 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 4,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,73-4,96 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 551,2 (MH <sup>+</sup> )

**Ejemplo 7****Éster etílico de ácido (E)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico**

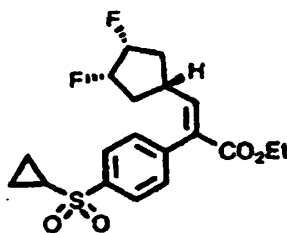
5 Se suspendió yoduro de (1α, 3α, 4α)-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfonio (60,9 g) en tetrahidrofurano (186 mL). Se añadió bis (trimetilsilil) amida de litio (una disolución 1 mol/L en tetrahidrofurano, 120 mL) a la suspensión enfriada en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora manteniéndola fría en el baño de hielo. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción enfriada en el baño de hielo una disolución de éster etílico de ácido [(4-ciclopropiltio)fenil]oxoacético (25,0 g) en tetrahidrofurano (120 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora manteniendo el baño de hielo y después siguió agitándose a temperatura ambiente otras 5 horas. Se añadió agua (230 mL) a la mezcla de reacción, y el pH de la mezcla se ajustó a 6 con ácido clorhídrico 1 mol/L. A continuación, el tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 540 mL). Los extractos de acetato de etilo fueron combinados, se lavaron con salmuera saturada (180 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente; hexano : acetato de etilo = 4:1) para producir éster etílico de ácido (E)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (12,2 g), éster etílico de ácido (Z)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (7,71 g), y éster etílico de ácido 2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]acrílico (14,5 g) (una mezcla de la forma E y la forma Z). De éstos, solo el compuesto del título se usó en la siguiente etapa.

MS (EI) m/z: 352 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado , 352,130,9; encontrado, 352,1302.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,69-0,73 (m, 2H), 1,04-1,11 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,06-2,21 (m, 3H), 2,58-2,69 (m, 1H), 4,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73-4,92 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,03-7,37 (m, 2H).



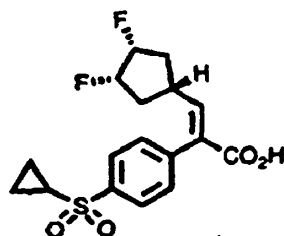
**Ejemplo 8****Éster etílico de ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrílico**

5 Se disolvió éster etílico de ácido (E)-2-[4-(ciclopropiltio)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrílico (8,81 g) en diclorometano (90 mL). Se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (14,6 g) a la disolución preparada enfriada en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora manteniendo el baño de hielo y se siguió agitando otra hora a temperatura ambiente. Las sustancias insolubles de la mezcla de reacción fueron eliminadas por filtración, y el filtrado se diluyó con diclorometano (150 mL). La disolución de diclorometano obtenida se lavó con una disolución acuosa al 10% de sulfito sódico (2 x 35 mL), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 35 mL), y agua (35 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente; hexano : acetato de etilo = 1:1) para producir el éster etílico de ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrílico (9,54 g).

MS (EI) m/z: 384 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calcd, 384,1207; encontrado, 384,1163.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,03-1,10 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,34-1,41 (m, 2H), 1,91-2,17 (m, 4H), 2,47-2,58 (m, 2H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,74-4,94 (m, 2H), 7,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 2H).

**Ejemplo 9****Ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrílico**

20 Una disolución mixta de ácido sulfúrico concentrado (15,0 mL), ácido acético (80,0 mL) y agua (48,0 mL) se añadió a éster etílico de ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrílico (9,54 g), y la mezcla se agitó con calefacción a 98°C (temperatura interna) durante 6 horas. Tras dejar enfriar, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. Se añadió agua (80 mL) al residuo, y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El precipitado recogido se disolvió en una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (200 mL) y se lavó con diclorometano (50 mL x 2). Se añadió ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa, manteniéndola en un baño de hielo, para acidificarla (pH = 1), y se recogió el precipitado mediante filtración. El precipitado recogido se lavó con agua (100 mL) para producir ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrílico (7,79 g).

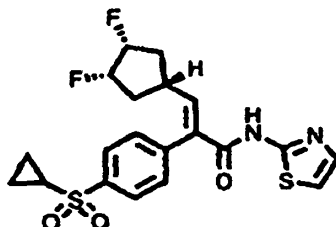
30 MS (EI) m/z: 356 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calculado, 356,0894; encontrado, 356,0870.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,05-1,10 (m, 2H), 1,30-1,41 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,46-2,62 (m, 2H), 4,76-4,94 (m, 2H), 7,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,91-7,93 (m, 2H).

**Ejemplo 10**

**(E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (compuesto 1B de la presente invención)**



- 5 Se añadió cloruro de tionilo (1,00 mL) a ácido (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-acrilico (108 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Una vez que la mezcla se había enfriado hasta temperatura ambiente, se eliminó el cloruro de tionilo mediante evaporación. Se añadió tolueno (0,5 mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (0,4 mL). Se añadió una disolución de 2-aminotiazol (30,3 mg) en piridina (0,40 mL) a la disolución preparada en un baño de hielo con sal, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (5 mL) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 mol/L (8 mL x 2), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 mL), y salmuera saturada (3 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : acetona = 20:1), y el compuesto obtenido se lavó con dietil éter para producir (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (66,5 mg).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 439,1 (MH<sup>+</sup>).

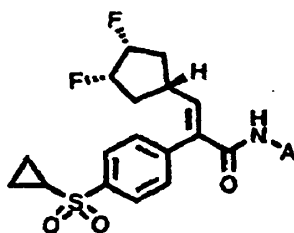
HRMS (ESI<sup>+</sup>) para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>) : calculado , 439,09616; encontrado, 439,09701.

- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1. 17 (ddd, J = 13,4, 6,7, 2,5 Hz, 2H), 1,45 (ddd, J = 10,4, 6,1, 1,8 Hz, 2H), 1,93-2,17 (m, 4H), 2,37-2,17 (m, 1H), 2,57 (tt, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,03 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41 (d J = 3,67 Hz, 1H), 7,45 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H), 8,03 (dt, J = 8,5, 1,8 Hz, 2H), 8,51 (brs, 1H).

**Ejemplo 11**

Los compuestos 2B a 109B de la presente invención fueron producidos según el mismo procedimiento del Ejemplo 10.

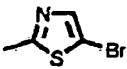
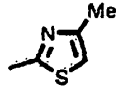
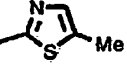
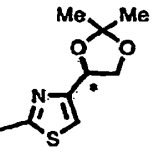
- 25 En las siguientes Tablas, se presentan las rotaciones ópticas de los compuestos 6B y 7B de la presente invención usando metanol como disolvente, y las rotaciones ópticas del resto de compuestos de la presente invención se midieron usando cloroformo.



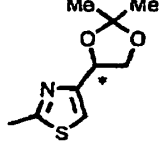
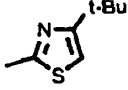
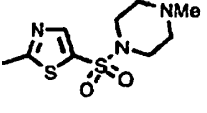
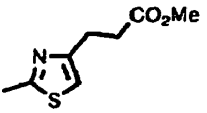

[Tabla 13]

Compuesto N°	Estructura (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	Rotación óptica
2B		(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 1,13-1,20 (m, 2H). 1,42-1,48 (m, 2H). 1,89-2,18 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H) 8,01-8,06 (m, 2H), 8,15 (s, 1H).	(ESI <sup>+</sup> ) 457,1 (MH <sup>+</sup> )	

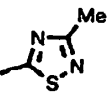
ES 2 542 753 T3

Compuesto N°	Estructura (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	Rotación óptica
3B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 1.92-2,18 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,52-2,61 (1H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,42 (s, 1H).	(ESI+) 517,0 (MH+)	
4B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,21 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H) 1,90-2,16 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,37-2,47 (m, 1H) 2,53-2,62 (m, 1H), 4,69-4,94 (m, 2H), 6,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H). 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40-7,54 (m 2H), 7,99-8,05 (m, 2H), 8,40 (brs, 1H).	(ESI+) 453,1 (MH+)	
5B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 0,99-120 (m, 4H), 1,81-200 (m 2H), 2,07-225 (m, 2H), 2,33 (d, J = 1,2 Hz, 3H) 2,42-2,60 (m, 1H), 2,85-2,94 (m, 1H). 4,83-5,09 (m 2H), 6,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 2H).	(ESI+) 453,1 (MH+)	
6B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,43 (s, 1,45-1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,93-2,16 (m, 2,36-2,47 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H) 4,73-4,81 (m, 1H), 4,84-4,94 (m, 1H), 5,08 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).	(ESM) 539,1 (MH+)	(+)

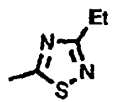
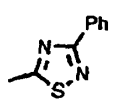

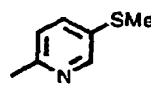
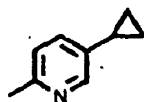
[Tabla 14]

7B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,43 (s, 1,45-1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,93-2,16 (m, 2,36-2,47 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,93 (dd, J 8,0, 6,7 Hz, 1N), 4,27 (dd, J = 8,0, 6,7 Hz, 1H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,84-4,94 (m, 1H), 5,08 (t, J = 6,7 Hz, 1H). 6,94 (s, 1H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 8,45 (s, 1H).	(ESI+) 539,1 (MH+)	(-)
8B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13-1,20 (m, 2H), 1,26 (s, 9H) 1,41-1,49 (m, 2H). 1,91-2,19 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 4,71-4,95 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,20 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,44 (brs, 1H).	(ESI+) 495,2 (MH+)	
9B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,20 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H) 1,95-2,17 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,43-2,54 (m, 6H), 3,07-3,16 (m, 4H). 4,74-4,97 (m, 2H), 7,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 7,81 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 601,1 (MH+)	
10B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,21 (m, 2H). 1,43-1,49 (m, 1,91-2,17 (m, 4H). 235-2,49 (m, 1H). 2,54-2,68 3H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). 4,71-4,9 (m, 2H). 6,63 (s, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,41 (s, 1H).	(ESI+) 525,2 (MH+)	
11B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,01-1,19 (m, 4H), 1,82-2,26 4H), 2,42-2,69 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 4,84-5,10 (m, 2H), 7,06 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90-7,94 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 13,3 (brs, 1H).	(ESI+) 440,1 (MH+)	

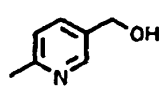
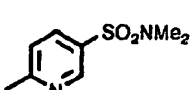

ES 2 542 753 T3

12B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,22 (m, 2H). 1,41-1,50 (m, 1,93-2,18 (m, 4H). 240-2,51 (m, 1H), 2,51 (s, 2,53-2,62 (m, 1H), 4,73-4,96 (m, 2H). 7,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,72 (brs. 1 H).	(ESI+) 454,1 (MH+)	
-----	---	---	--------------------------	--

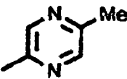
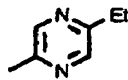
[Tabla 15]

13B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,22 (m, 2H), 1,31 (t. J = 7,9 3H), 1,43-1,50 (m, 2H). 1,91-2,19 (m, 2,39-2,52 (m, 1H). 2,53-2,63 (m, 1H), 2,83 (q, J = 7,9 Hz, 2H). 4,72-4,96 (m, 2H), 7,34 (d, J = 10,4 Hz 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,73 (brs. 1H).	(ESI+) 468,1 (MH+)	
14B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,46-1,50 (m, 1,98-2,20 (m, 4H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,57-2,63 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 4,90-4,93 (m, 1H), 7,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 3H), 7,48 (d. J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,11-8,14 (m 2H), 8,88 (s, 1H)	(ESI+) 516,2 (MH+)	
15B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H) 1,92-2,18 (m, 4H). 2,34-2,48 (m, 1H). 2,51-2,60 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 2H), 7,05 (ddd, J = 8,3, 4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 4,9, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 433,2 (MH+)	
16B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,08-1,21 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1,91-2,19 (m, 4H). 2,35-249 (m, 1H), 2,47 (s, 2,50-2,60 (m, 1H), 4,69-4,96 (m, 2H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz. 1H), 7,43-7,47 (m, 2H). 7,64 (brs. 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 8,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 479,2 (MH+)	
17B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,60-0,73 (m, 2H), 0,93-1,04 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 1H), 1,91-2,18 (m, 4H), 2,33-247 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 4,70-4,94 (m, 2H), 7,10 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H) 7,42-7,46 (m, 2H), 7,62 (brs, 1H), 7,98-8,03 (m, 3H). 8,18 (d. J = 8,6 Hz, 1 H).	(ESI+) 473,2 (MH+)	

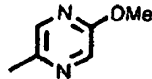
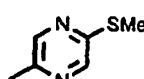
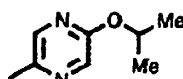
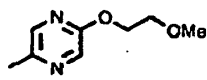
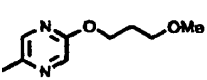
[Tabla 16]

18B		(DMSO-d <sub>8</sub> ) δ 1,03-1,16 (m, 4H), 1,87-201 (m, 2H), 208-2,22 (m, 2H), 2,50-257 (m, 1H) 2,86-2,93 (m, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,85-5,05 (m, 2H), 5,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 10,4 Hz. 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 (dd J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,8Hz. 1H), 10,5 (s, 1H).	(ESI+) 463,2 (MH+)	
19B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,18 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 2H) 1,96-2,17 (m, 4H), 2,41-2,50 (m, 1H), 253-259 (m 1H), 2,73 (s, 6H), 4,75-4,96 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 7,90 (s, 1H), 3,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 8,08 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 2,4 Hz 1H).	(ESI+) 540,1 (MH+)	
20B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,11-1,18 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 2H) 1,93-220 (m, 4H). 2,37-2,60 (m, 2H). 4,73-4,95 (m, 2H), 7,18 (d. J = 10,4 Hz. 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 802-806 (m, 2H). 8,18-8,20 (m, 1H), 8,37 (d. J = 2,4 Hz, 1H), 9,63 (d. J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 434,2 (MH+)	

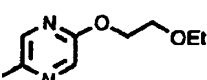
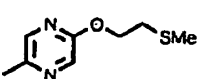
ES 2 542 753 T3

21B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14 (ddd, J = 14,1, 6,1, 2,3 Hz. 2H), 1,45 (ddd, J = 11,0, 6,1, 1,8 Hz. 2H), 1,94-2,18 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 1H), 4,74-4,94 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (brs. 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,50 (d, J = 1,2 Hz. 1H).	(ESI+) 448,2 (MH+)	
22B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,10-1,18 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,9 3H), 1,41-1,47 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 2,37-2,50 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,82 (q, J = 7,9 Hz, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,16 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,54 (brs, 1H), 8,00-8,07 (m, 3H), 9,52 (d, J = 1,8 Hz. 1H),	(ESI+) 462,2 (MH+)	

[Tabla 17]

23B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,11-1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 1,94-2,17 (m. 4H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,73-4,93 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 3H), 7,85 (d, J = 12 Hz 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz. 2H). 9,12 (d, J = 1,2 Hz 1H).	(ESI+) 464,2 (MH+)	
24B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,10-1,17 (m, 2H). 1,41-1,48 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,51-2,65 (m, 4H), 4,71-4,95 (m, 2H). 7,16 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 8,01-8,09 (m, 3H), 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ES <sup>+</sup> ) 480,1 (MH+)	
25B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,11-1,18 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,91-2,18 (m, 4H) 2,35-2,48 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 4,71-4,94 (m, 2H), 5,26 (seq. J = 6,1 Hz. 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,2 Hz. 1H), 7,99-8,04 (m, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz. 1H),	(ESI+) (MH+)	492,2
26B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14 (ddd, J = 14,1, 6,1, 1,2 Hz. 2H) 1,44 (ddd, J = 9,8, 6,7, 1,8 Hz, 2H), 1,94-2,18 (m, 4H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,43 (s, 3H). 3,73-3,77 (m, 2H), 4,47-4,51 (m, 2H) 4,72-4,91 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (brs, 1H), 7,46 (dt, J = 8,6, 1,8 Hz, 2H). 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 508,2 (MH+)	
27B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,08-1,18 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1,92-2,18 (m. 6H). 2,35-2,48 (m, 1H), 2,50-2,60 1H). 3,35 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,7 Hz. 2H). 4,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43 (brs, 1H). 7,44-7,48 (m, 2H), 7,83 (d J = 1,8 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m. 2H), 9,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 522,2 (MH+)	

[Tabla 18]

28B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,11-1,17 (m. 2H), 1,24 (t J = 7,3 Hz 3H), 1,41-1,47 (m, 2H), 1,91-2,19 (m, 2,34-2,48 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 3,58 (q, J = 7,3 Hz, 2H). 3,76-3,81 (m, 2H), 4,44-4,51 (m. 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H). 7,90 (d. J = 1,8 Hz, 1H) 8,00-8,05 (m, 2H), 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 522,2 (MH+)	
29B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 2H) 1,94-2,17 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,88 (t, J = 7,0 Hz, 2H). 4,51 (t J = 6,7 Hz, 2H), 4,72-4,93 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H). 7,47-7,45 (m, 3H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,10 (d, J = 1,2 Hz 1H),	(ESI+) 524,1 (MH+)	

ES 2 542 753 T3

30B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 4H), 1,68-1,89 (m, 2H). 1,91-2,21 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H) 3,46-3,56 (m, 1H), 3,75-3,94 (m, 2H), 4,02-4,10 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 2H). 4,68 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,14-7,48 (m, 3H), 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 9,09 (d, J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 578,2 (MH+)	
31B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,92-2,19 (m, 4H), 2,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 2H), 4,44-4,51 (m, 2H). 4,71-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 494,2 (MH+)	




[Tabla 19]

32B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,03-1,10 (m, 3H), 1,12-1,16 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 2H) 2,10-2,23 (m, 2H), 2,52-2,59 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,86-5,05 (m, 2H), 5,18 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 11,0 (s, 1H).	(ESI+) 534,2 (MH+)	(-)
33B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,03-1,18 (m, 5H), 1,40 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H) 2,53-2,60 (m, 1H), 2,87-2,93 (m, 1H), 3,95 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 7,9, 6,7 Hz, 1H), 4,85-5,06 (m, 2H), 5,18 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 8,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 11,0 (s, 1H).	(ESI+) 534,2 (MH+)	(+)
34B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,03-1,18 (m, 4H), 1,89-2,01 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2,87-2,93 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 4,63 (q, J = 5,1 Hz, H), 4,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86-5,06 (m, 2H), 5,54 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).	(ESI+) 494,2 (MH+)	(-)
35B		DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,03-1,16 (m, 4H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 4,63 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 4,72 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,85-5,07 (m, 2H). 5,53 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H) 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 8,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,9 (s, 1H).	(ESI+) 494,2 (MH+)	(+)


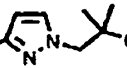
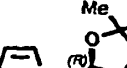
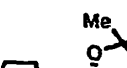
[Tabla 20]

36B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,11-1,19 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,90-2,21 (m, 4H), 2,37-2,62 (m, 2H), 4,13-4,34 (m, 4H), 4,73-4,97 (m, 2H), 7,21 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,77 (brs, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).	(ESI+) 570,2 (MH+)	
37B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,10-1,18 (m, 2H). 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 4H), 2,37-2,61 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,42 (s, 1H) 4,04-4,16 (m, 4H), 4,71-4,96 (m, 2H). 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H). 7,60 (brs, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,23 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H).	(ESI+) 584,2 (MH+)	

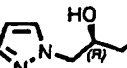
ES 2 542 753 T3

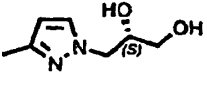

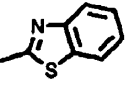
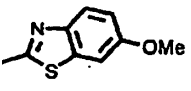
38B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15 (ddd, J = 13,4, 5,5, 1,2 Hz, 2H) 1,44 (ddd, J = 11,4, 5,5, 1,2 Hz, 2H), 1,91-2,14 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 1H), 252-2,59 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,70-4,91 (m, 2H), 6,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (brs, 1H), 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H).	(ESI+) 436,2 (MH+)	
39B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,18 (m, 2H), 1,39-1,46 (m, 1,91-2,14 (m, 4H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 4,01 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,70-4,92 (m, 2H) 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 450,2 (MH+)	
40B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 2H) 1,92-2,14 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 4,25 (dt, J = 26,5, 4,7 Hz, 2H), 4,67 (dt, J = 47,1, 4,9 Hz, 2H). 4,71-4,92 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 468,2 (MH+)	

[Tabla 21]

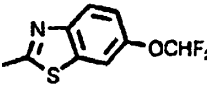
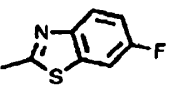
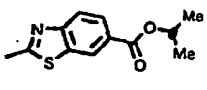
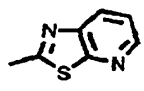
41B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,01-1,17 (m, 4H). 1,81-1,97 (m, 2H), 2,07-2,21 (m, 2H), 2,48-2,57 (m, 1H) 2,85-2,91 (m, 1H), 3,70 (q, J = 5,5 Hz, 2H). 4,03 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,84-5,05 (m, 3H). 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,6 (s, 1H).	(ESI+) 466,2 (MH+)	
42B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,09-1,17 (m, 8H), 1,41-1,46 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 4H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 4,72-4,92 (m, 2H) 6,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H).	(ESI+) 494,2 (MH+)	494,2
43B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,17 (m, 2H). 1,32 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,91-2,13 (m, 4H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 4,06-4,08 (m, 2H). 4,33-4,39 (m, 1H), 4,72-4,92 (m, 2H). 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H).	(ESI+) 536,2 (MH+)	(+)
44B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,17 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,91-2,15 (m, 4H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 8,6, 6,1 Hz, 1H) 4,06-4,08 (m, 2H). 4,33-4,39 (m, 1H), 4,72-4,91 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H).	(ESI+) 536,2 (MH+)	(-)

[Tabla 22]


45B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,03-1,16 (m, 4H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,06-2,21 (m, 2H), 2,51-2,55 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,85-5,05 (m, 3H), 6,44 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,6 (s, 1H),	(ESI+) 496,2 (MH+)	(+)
-----	---	---	--------------------------	-----

46B		(DMSO-d6) $\delta$ 1,03-1,16 (m, 4H), 1,81-1,98 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 2H), 2,48-2,56 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,9 Hz 1H), 4,09 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz 1H), 4,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,85-5,05 (m, 3H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 10,6 (s, 1H).	(ESI+) 496,2 (MH+)	(-)
47B		(CDCl3) $\delta$ 1,13-1,19 (m, 2H), 1,42-1,47 (m, 2H), 1,91-2,15 (m, 4H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 1,8 Hz, 2H).	(ESI+) 423,1 (MH+)	
48B		(CDCl3) $\delta$ 1,17-1,22 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 1,95-2,17 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 4,74-4,95 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 7,9 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H).	(ESI+) 489,1 (MH+)	
49B		(CDCl3) $\delta$ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,95-2,17 (m, 4H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, H), 3,87 (s, 3H), 4,74-4,94 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = Hz, 2H), 8,53 (s, 1H).	(ESI+) 519,1 (MH+)	

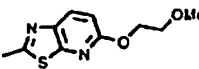
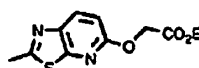
[Tabla 23]

50B		(CDCl3) $\delta$ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 1,95-2,17 (m, 4H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,74-4,94 (m, 2H), 6,54 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H).	(ESI+) 555,1 (MH+)	
51B		(CDCl3) $\delta$ 1,16-1,22 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 1,97-2,13 (m, 4H), 2,39-2,50 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 4,75-4,95 (m, 2H), 7,16 (td, J = 9,0, 2,6 Hz 1H), 7,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz 2H), 7,53 (dd, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,2, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,56 (s, 1H).	(ESI+) 507,1 (MH+)	
52B		CDCl3) $\delta$ 1,17-1,22 (m, 2H), 1,40 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,45-1,50 (m, 2H), 1,96-2,20 (m, 2,40-2,51 (m, 1H), 2,56-2,60 (m, 1H), 4,76-4,81 m, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 5,28 (sep. J = 6,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,12 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H).	(ESI+) 575,2 (MH+)	
53B		CDCl3) $\delta$ 1,14-1,22 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 2H) 1,94-2,20 (m, 4H), 2,39-2,53 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 4,73-4,96 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 8,46-8,54 (m, 2H).	(ESI+) 490,1 (MH+)	

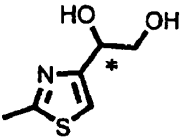
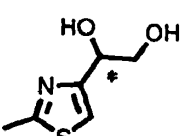
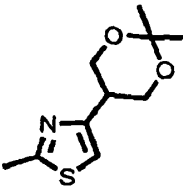


54B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,03-1,17 (m, 2H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,42-1,57 (m, 2H), 1,69-1,84 (m, 2H), 1,89-2,07 (m, 2H), 2,12-2,28 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 2H), 4,33 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,77-4,97 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,92-8,02 (m, 2H).	(ESI+) 562,2 (MH+)	
-----	---	---	--------------------------	--

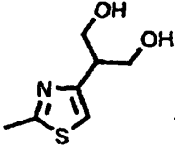
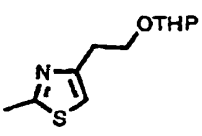
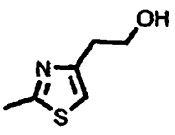
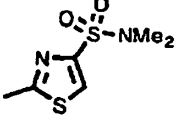
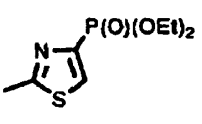
[Tabla 24]

55B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,22 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,92-2,19 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,76-3,80 (m, 2H), 4,52-4,58 (m, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,39 (brs 1H).	(ESI+) 564,2 (MH+)	
56B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,22 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,92-2,19 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73-4,98 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,39 (brs, 1H).	(ESI+) 592,1 (MH+)	

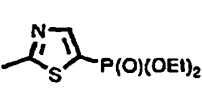
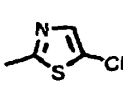
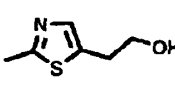
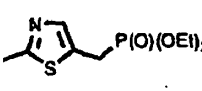
[Tabla 25]

Compuesto N°	Estructura (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)	Rotación óptica
57B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,04-1,09 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 2,09-2,24 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 4,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 499,1 (MH+)	(+)
58B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,04-1,09 (m, 2H), 1,13-1,18 (m, 2H), 1,84-2,00 (m, 2H), 2,09-2,24 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 4,65 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 4,98-5,07 (m, 1H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 499,1 (MH+)	(-)
59B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13-1,19 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,45-1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,93-2,17 (m, 4H), 2,38-2,50 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 22,0, 10,4 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 22,0, 10,4 Hz, 2H), 4,73-4,83 (m, 1H), 4,86-4,95 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H).	(ESI+) 553,2 (MH+)	

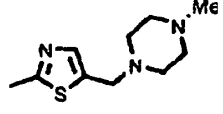
[Tabla 26]

60B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12-1,19 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,94-2,18 (m, 4H), 2,39-2,52 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 4,87-4,96 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H) 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,52 (s, 1 H).	(ESI+) 513,1 (MH+)	
61B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,44-1,81 (m, 10H), 1,96-2,17 (m, 4H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,43-3,48 (1H, m), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,94-4,00 (1H, m), 4,57 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 4,73-4,94 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,51 (1H, S).	(ESI+) 567,2 (MH+)	
62B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,04-1,10 (m, 2H), 1,12-1,16 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,86-2,93 (1H, m), 3,67 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,85-5,08 (m, 2H), 6,83-6,79 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 12,4 (s, 1H).	(ESI+) 483,1 (MH+)	
63B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,94-2,17 (m, 4H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 4,75-4,96 (m, 2H), 7,31 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H).	(ESI+) 546,1 (MH+)	
648		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,17-1,26 (m, 2H), 1,31 (t, J = 6,7 Hz, 6H), 1,44-1,51 (m, 2H), 1,89-2,17 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 4,04-4,24 (m, 4H) 4,71-4,96 (m, 2H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 7,40-7,45 (m, 2H). 7,76 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,57 (brs, 1H).	(ESI+) 575,1 (MH+)	

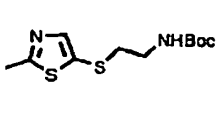
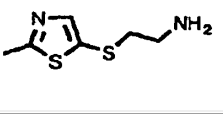
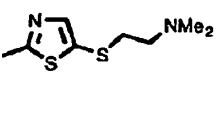
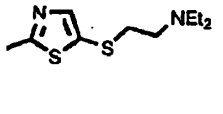
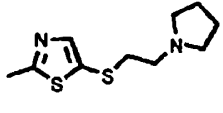
[Tabla 27]

65B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,89-2,21 (m, 4H), 2,37-2,52 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 4,06-4,25 (m, 4H), 4,71-4,97 (m, 2H), 7,29 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,9Hz, 2H), 7,91 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,79 (brs, 1H).	(ESI+) 575,1	
66B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,02-1,18 (m, 4H). 1,79-2,01 (m, 2H). 2,06-2,27 (m, 2H), 2,38-2,64 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 1H), 4,83-5,09 (m, 2H), 6,88 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 12,7 (brs, 1H),	(ESI+) 473,1 (MH+)	
67B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,19 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 1,92-2,16 (m, 4H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 3,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,86 (q, J = 5,5 Hz, 2H) 4,73-4,94 (m, 2H). 7,17 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H).	(ESI+) 483,1 (MH+)	
68B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,92-2,16 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 3,27 (d, J = 20,8 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 7,0 Hz, 2H). 4,13 (dd, J = 7,0 Hz, 2H), 4,73-4,82 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H).	(ESI+) 589,1 (MH+)	

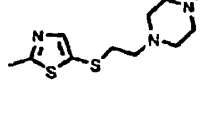
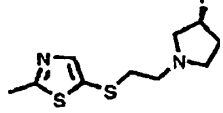
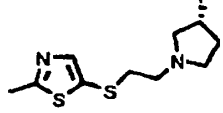
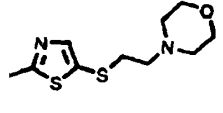
ES 2 542 753 T3

69B		(DMSO-d6) $\delta$ 1,15-1,18 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 2H), 1,92-2,17 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,33-2,70 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 551,2 (MH+)	
-----	---	--	--------------------------	--

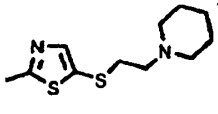
[Tabla 28]

70B		(CDCl3) $\delta$ 1,16-1,19 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 11H), 1,92-2,19 (m, 4H), 2,34-2,50 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,84 (t, J = 6,1 Hz, 2H). 3,30 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,73-4,96 (m, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H).	(ESI+) 558,1 (MH+)	
71B		(CDCl3) $\delta$ 1,17-1,18 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,91-2,18 (m, 4H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 4H), 4,73-4,96 (m, 2H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 513,1 (MH+)	
72B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 2H), 1,92-2,17 (m, 4H), 2,24 (s, 6H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,73-4,81 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 7,27 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).	(ESI+) 542,1 (MH+)	
73B		(CDCl3) $\delta$ 0,95-1,05 (m, 6H), 1,14-1,20 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,93-2,18 (m, 4H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,48-2,61 (m, 5H), 2,66-2,76 (m, 2H), 2,78-2,89 (m, 2H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H).	(ESI+) 570,2 (MH+)	
74B		(CDCl3) $\delta$ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,79 (brs, 4H), 1,92-2,18 (m, 4H), 2,35-2,62 (m, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H).	(ESI+) 568,2 (MH+)	

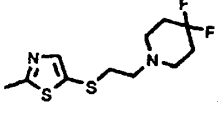
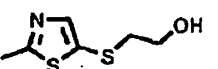
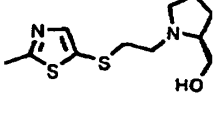
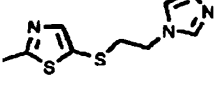
[Tabla 29]

75B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 1,93-2,18 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,36-2,66 (m, 2,86 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H).	(ESI+) 597,2 (MH+)	
76B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,43-1,48 (m, 1,92-2,21 (m, 6H), 2,36-2,52 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,71-2,91 (m, 7H), 4,73-4,94 (m, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H).	(ESI+) 586,1 (MH+)	(-)
77B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,92-2,21 (m, 6H), 2,38-2,52 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,71-2,91 (m, 7H), 4,73-4,94 (m, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H).	(ESI+) 586,1 (MH+)	(+)
78B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,91-2,18 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 5H), 2,53-2,63 (m, 3H), 2,87 (dd, J = 8,3, 6,4 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H).	(ESI+) 584,2 (MH+)	

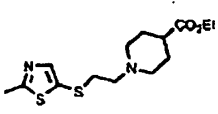
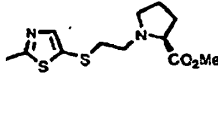
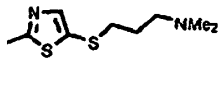
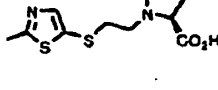
ES 2 542 753 T3

79B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 4H), 1,53-1,57 (m, 4H), 1,92-2,22 (m, 4H), 2,37-2,49 (m, 5H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,87 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 4,72-4,97 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz 2H), 8,41 (s, 1H).	(ESI+) 582,a (MH+)	
-----	---	---	--------------------------	--

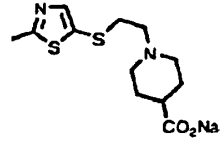
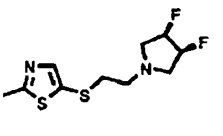
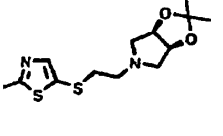
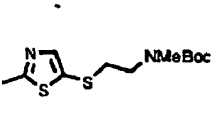
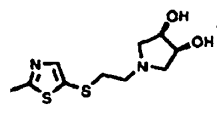
[Tabla 30]

80B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,43-1,48 (m, 2H), 1,90-2,18 (m, 8H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 5H), 2,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H).	(ESI+) 618,2 (MH+)	
81B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,21 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,91-2,17 (m, 5H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,53-2,61 (1H), 2,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,75 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).	(ESI+) 515,1 (MH+)	
82B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,70-1,91 (m, 4H), 1,91-2,18 (m, 4H), 2,23-2,32 (1H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,53-2,68 (m, 3H), 2,84-2,98 (m, 3H), 3,13-3,20 (m, 1H), 3,38 (dd, J = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H).	(ESI+) 598,2 (MH+)	
83B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,16-1,20 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,91-2,18 (m, 4H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 3,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,77-4,92 (m, 2H), 6,91 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H).	(ESI+) 565,1 (MH+)	

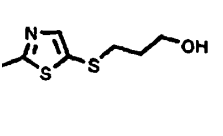
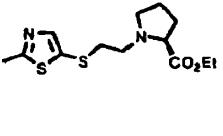
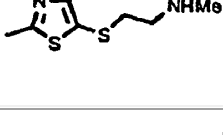
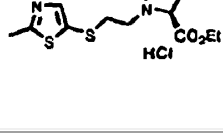
[Tabla 31]

84B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 3H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,83-1,83 (m, 2H), 1,92-2,18 (m, 6H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 3H), 2,78-2,89 (m, 4H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H).	(ESI+) 654,2 (MH+)	
85B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,76-2,19 (m, 8H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,57 (tt, J = 7,9, 3,7 Hz, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,27 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H).	(ESI+) 626,2 (MH+)	(-)
86B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,14-1,21 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,74 (tt, J = 6,7, 6,7 Hz, 2H), 1,92-2,17 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,57 (tt, J = 7,9, 3,8 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H).	(ESI+) 556,2 (MH+)	
87B		(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 1,00-1,18 (m, 4H), 1,62-1,78 (m, 4H), 1,79-2,01 (m, 4H), 2,06-2,25 (m, 3H), 2,84-3,04 (m, 4H), 4,82-5,10 (m, 2H), 6,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 612,1 (MH+)	(-)

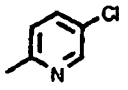
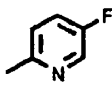
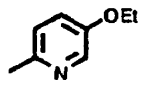
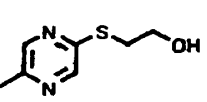
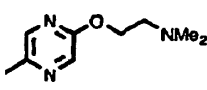
[Tabla 32]

88B		(DMSO-d6) $\delta$ 1,01-1,20 (m, 4H), 1,42-1,52 (2H), 1,73 (dd, J = 13,1, 3,4 Hz, 2H), 1,82-2,01 (4H), 2,08-2,24 (m, 3H), 2,73 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 4,84-5,08 (m, 2H), 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 648,1 (MH+)	
89B		(CDCl3) $\delta$ 1,15-1,20 (m, 2H), 1,43-1,48 (m, 1,91-2,19 (m, 6H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,53-2,80 (1H), 2,74-2,92 (m, 6H), 3,04-3,12 (m, 2H), 4,71-5,11 (m, 4H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,42 (s, 1H).	(ESI+) 604,1 (MH+)	
90B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,92-2,19 (m, 8H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 2,85 (dd, J = 8,9, 6,4 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,63 (q, J = 1,4 Hz, 2H), 1,73-4,94 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H).	(ESI+) 640,2 (MH+)	
91B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 1,92-2,17 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,54-2,60 (1H), 2,83-2,86 (m, 5H), 3,33-3,46 (m, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,4 (s, 1H).	(ESI+) 572,1 (MH+)	
92B		(CDCl3) $\delta$ 1,13-1,20 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,91-2,17 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,50-2,62 (m, 3H), 2,63-2,75 (m, 6H), 2,83 (dd, J = 7,6, 5,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,45 (s, 1H).	(ESI+) 600,1 (MH+)	

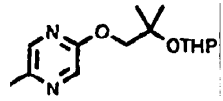
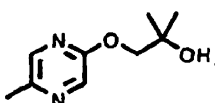
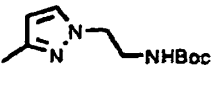
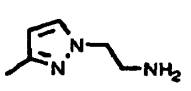
[Tabla 33]

93B		(CDCl3) $\delta$ 1,13-1,21 (m, 2H), 1,34 (s, 1,42-1,49 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,91-2,18 (4H), 2,34-2,50 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,86 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,76 (q, J = 4,9 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,43 (s, 1H).	(ESI+) 529,1 (MH+)	
94B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,21 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,74-2,19 (m, 8H), 2,36-2,49 (MH+) (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,15 (td, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 4,17 (qd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H).	(ESI+) 534,2 (MH+)	(-)
95B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,20 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 1,92-2,19 (m, 4H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,38 (s, 2,53-2,61 (m, 1H), 2,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	(ESI+) 528,1 (MH+)	
96B		(CDCl3) $\delta$ 1,14-1,21 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42-1,48 (m, 2H), 1,74-2,19 (m, 8H), 2,36-2,49 (MH+) (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,15 (td, J = 8,3, 3,6 Hz, 1H), 3,22 (td, J = 9,4, 5,2 Hz, 1H), 4,17 (qd, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 4,73-4,94 (m, 2H), 7,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H).	(ESI+) 640,2 (MH+)	(-)

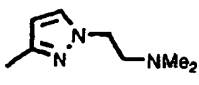
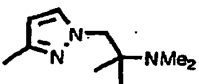
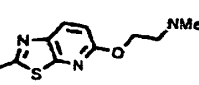
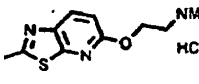
[Tabla 34]

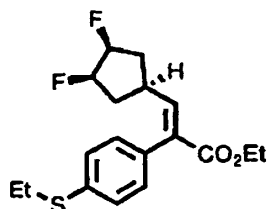
97B		(CDCI3) $\delta$ 1,10-1,18 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 1,91-2,19 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,51-2,61 (1H), 4,70-4,96 (m, 2H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H) 7,42-7,48 (m, 2H), 7,67 (brs, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6 2,4 Hz, 1H). 8,00-8,05 (m, 2H), 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H).	(ESI+) 467,1 (MH+)	
98B		(CDCI3) $\delta$ 1,09-1,19 (m, 2H), 1,40-1,48 (m. 2H), 1,89-2,20 (m. 4H). 2,35-2,49 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,13 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m. 3H), 7,67 (brs, 1H), 7,99-8,05 (m. 2H), 8,06 (d. J = 3,1 Hz. 1H), 8,33 (dd. J = 9,2, 4,3 Hz, 1H).	(ESI+) 451,1 (MH+)	
99B		(CDCI3) $\delta$ 1,41 (t, J = 7,3 Hz. 3H), 1,91-2,19 (m, 4H), 2,33-2,48 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 4,04 (q. J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,94 (m, 2H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,27 (dd. J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,54 (brs. 1H), 7,88 (d, J = 3,1 Hz. 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H).	(ESI+) 451,2 (MH+)	
100B		(CDCI3) $\delta$ 1,09-1,19 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 1,91-2,19 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,50-2,60 (1H), 3,08 (t, J = 6,1 Hz. 1H), 3,36 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,16 (d, J = 11,0 Hz. 1H), 7,43-7,48 (m, 2H). 7,51 (brs, 1H), 8,01-8,05 (m. 2H), 8,15 (d, J = 1,8 Hz. 1H), 9,41 (d J = 1,8 Hz, 1H).	(ESI+) 510,1 (MH+)	
101B		(CDCI3) $\delta$ 1,07-1,17 (m, 2H), 1,41-1,47 (m, 2H) 1,93-2,17 (m, 4H), 2,33 (s, 6H), 2,33-2,46 (m, 1H) 2,51-2,59 (m, 1H), 2,71 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,72-4,94 (m, 2H), 7,15 (d. J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,45 (d: J = 7,9 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 9,09 (d J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 521,2 (MH+)	

[Tabla 35]

102B		(COCl3) $\delta$ 1,11-1,17 (m, 2H), 1,34 (s. 3H), 1,35 (s, 3H), 1,42-1,54 (m. 6H). 1,59-1,68 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,93-2,18 (m. 4H). 2,36-2,48 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 1H), 3,37-3,95 (m, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,26 (dd. J = 15,6, 10,7 Hz, 2H), 4,73-4,94 (m, 3H). 7,15 (d. J = 10,4 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 3H) 7,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H) 9,09 (d. J = 1,2 Hz, 1H).	(ESI+) 606,2 (MH+)	
103B		(CDCI3) $\delta$ 1,11-1,18 (m. 2H), 1,33 (s, 6H) 1,41-1,48 (m, 2H), 1,93-2,18 (m, 4H), 2,32 (s, 1H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 4,21 (s. 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,15 (d, J = 11,0 Hz, 1H) 7,49-7,47 (m. 3H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,10 (d, J = 1,2 Hz. 1H).	(ESI+) 521,2 (MH+)	
104B		(CDCI3) $\delta$ 1,09-1,19 (m, 2H), 1,34-1,49 (m, 1,42 (s, 9H), 1,89-2,18 (m, 4H), 2,31-2,46 (m, 2,50-2,60 (m, 1H), 3,45 (q, J = 5,5 Hz. 2H). 4,07 (t. J = 5,5 Hz, 2H), 4,65 (brs. 1H), 4,71-4,95 (m. 2H). 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50 (brs, 1H) 7,98-8,02 (m, 2H).	(ESI+) 565,2 (MH+)	
105B		(CDCI3) $\delta$ 1,09-1,20 (m, 2H), 1,37-1,48 (m. 2H) 1,89-2,18 (m, 4H), 2,30-2,46 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,07 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 5,5 Hz. 2H) 4,69-4,94 (m, 2H), 6,79 (d, J = 2,4 Hz. 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz. 1H), 7,35 (d. J = 2,4 Hz, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,60 (brs, 1H), 7,96-8,03 (m. 2H).	(ESI+) 465,2 (MH+)	

[Tabla 36]

106B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12- 1,18 (m, 2H). 1,42-1,47 (m, 1,91-2,15 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,31-2,43 (m, 2,52-2,60 (m, 1H), 2,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H). 4,71-4,79 (m, 1H), 4,84-4,92 (m, 1H), 6,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 11,0 Hz, 1H) 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	2H), (ESI+) 493,2 (MH+)	
107B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,12- 1,17 (m, 2H), 1,42-1,46 (m, 1,49 (s, 6H), 1,91-2,16 (m, 4H). 1,97 (s, 2,34-2,43 (m, 1H), 2,47 (s, 2H). 2,53-2,60 (m, 1H), 4,72-4,80 (m, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H). 7,05 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H).	2H), (ESI+) 521,2 (MH+)	
108B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,11-1,23 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H) 1,91-2,20 (m, 5H), 2,29-2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,74 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,49 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,72-4,96 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H).	(ESI+) 577,2 (MH+)	
109B		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,15-1,22 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 1,95-2,20 (m, 4H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,55-2,62 (1H), 2,92 (s, 6H), 3,44-3,54 (m, 2H), 4,75-4,96 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H). 8,53 (s, 1H).	2H), (ESI+) 577,2 (MH+)	

**Ejemplo 12****Éster etílico de ácido (E)-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico**

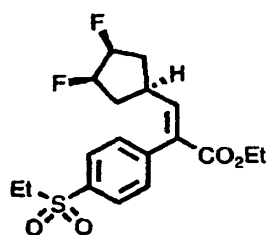
5

Según el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvo éster etílico de ácido (E)-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (773 mg), éster etílico de ácido (Z)-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (498 mg), y éster etílico de ácido 3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (249 mg) (una mezcla de la forma E y la forma Z) a partir de yoduro de (1α, 3α, 4α)-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfonio (3,00 g) y éster etílico de ácido 2-[4-(etiltio)fenil]oxoacético (1,34 g).

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,88-2,18 (m, 4H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,97 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,70-4,96 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 341,1 (MH<sup>+</sup>).

**15 Ejemplo 13****Éster etílico de ácido (E)-3-[(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]acrílico**

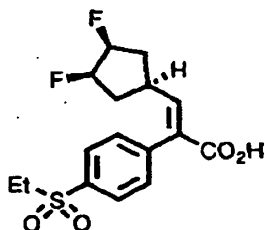
Según el método descrito en el Ejemplo 2 se obtuvo éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]acrílico (665 mg) a partir de éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etiltio)fenil]acrílico (730 mg) obtenido en el Ejemplo 12.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,18-1,40 (m, 6H), 1,90-2,20 (m, 4H), 2,45-2,58 (m, 1H), 3,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,95 (m, 2H), 7,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 373,1 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 14

##### Ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]acrílico



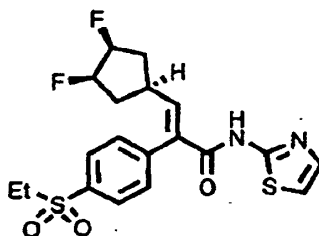
10 Según el método descrito en el Ejemplo 4 se obtuvo ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]acrílico (420 mg) a partir de éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]acrílico (634 mg) obtenido en el Ejemplo 13.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,88-2,21 (m, 4H), 2,47-2,62 (m, 1H), 3,15 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,99 (m, 2H), 7,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

15 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 345,1 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 15

##### (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (compuesto 1C de la presente invención)



20 Según el método descrito en el Ejemplo 5 se obtuvo (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (47,4 mg) a partir de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonyl)fenil]acrílico (100 mg) obtenido en el Ejemplo 14 y 2-aminotiazol (29,0 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,90-2,19 (m, 4H), 2,31-2,45 (m, 1H), 3,23 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,69-4,97 (m, 2H), 7,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,54 (brs, 1H).

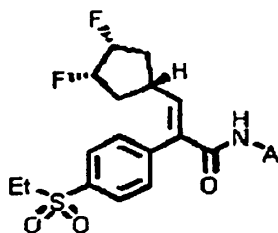
25 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 427,1 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calculado, 427,09616; encontrado, 427,09624.



**Ejemplo 16**

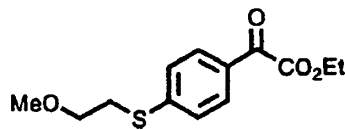
Los compuestos 2C y 3C de la presente invención fueron producidos según el mismo procedimiento del Ejemplo 15.



[Tabla 37]

Compuesto N°	Estructura (A)	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz)	MS (m/z)
2C		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,91-2,21 (m, 4H), 2,35-2,49 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 3,21 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,71-4,97 (m, 2H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 9,49 (s, 1H).	(ESI+) 436,2 (MH+)
3C		(CDCl <sub>3</sub> ) δ 1,40 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,85-2,17 (m, 4H), 2,29-2,44 (m, 1H), 3,20 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,66-4,95 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H).	(ESI+) 424,2 (MH+)

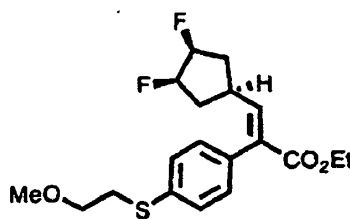
5

**Ejemplo 17****Éster etílico de ácido 2-[4-(2-metoxietiltilio)fenil]-2-oxoacético**

Se añadió gota a gota clorogloxilato de etilo (8,76 mL) a una suspensión de cloruro de aluminio (13,2 g, molido) en cloruro de metileno (127 mL) con agitación y enfriando con hielo, y se añadió gota a gota (2-metoxietil)-fenilsulfuro (12,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 mL), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 mL x 3), y se lavó con salmuera saturada (60 mL). La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano : acetato de etilo = 4:1) para producir éster etílico de ácido 2-[4-(2-metoxietiltilio)fenil]-2-oxoacético (1,98 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,23 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,65 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,44 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 269,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 18****Éster etílico de ácido (E) -3- [(1α, 3α, 4α)-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltilio)fenil]acrílico**

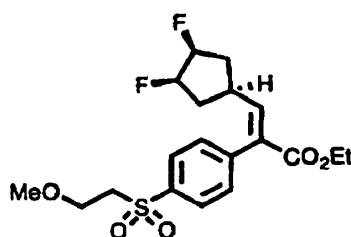
Según el método descrito en el Ejemplo 1, se obtuvieron éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (639 mg), éster etílico de ácido (Z)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (67 mg), y éster etílico de ácido 3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (1,01 g) (una mezcla de la forma E y la forma Z) a partir de yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3,4-difluorociclopentil)metilfosfonio (3,00 g) y éster etílico de ácido 2-[4-(2-metoxietiltio)fenil]-2-oxoacético (1,51 g) obtenido en el Ejemplo 17. De estos compuestos, solo el compuesto del título se usó en la siguiente etapa.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,86-2,19 (m, 4H), 2,54-2,67 (m, 1H), 3,14 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,71-4,94 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 339,1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 19

#### Éster etílico de ácido (E)-3-[( $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]acrílico



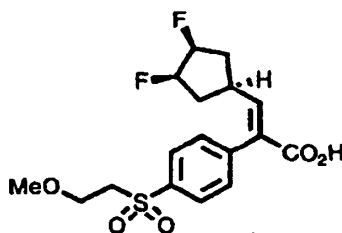
Según el método descrito en el Ejemplo 2, se obtuvo éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]acrílico (573 mg) a partir de éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metoxietiltio)fenil]acrílico (600 mg) obtenido en el Ejemplo 18.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,90-2,18 (m, 4H), 2,45-2,57 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 7,09 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

MS (CI<sup>+</sup>) m/z: 403,1 (MH<sup>+</sup>).

### Ejemplo 20

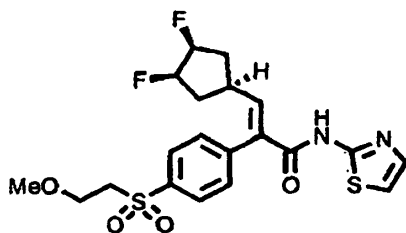
#### Ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]acrílico



Según el método descrito en el Ejemplo 4, se obtuvo ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]acrílico (428 mg) a partir de éster etílico de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]acrílico (550 mg) obtenido en el Ejemplo 19.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,91-2,19 (m, 4H), 2,49-2,61 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,42 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,74-4,96 (m, 2H), 7,23 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

MS (CI<sup>+</sup>) m/z : 375,1 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 21****(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida**

5 Según el método descrito en el Ejemplo 5, se obtuvo (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida (44,8 mg) a partir de ácido (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonyl)fenil]acrílico (100 mg) obtenido en el Ejemplo 20 y 2-aminotiazol (26,7 mg).

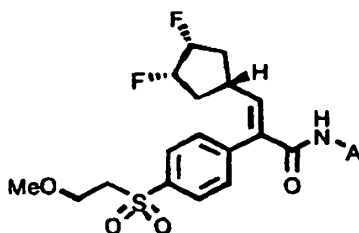
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,90-2,20 (m, 4H), 2,38-2,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,48 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,72-4,95 (m, 2H), 7,01 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,63 (brs, 1H).

10 MS (ESI $^+$ ) m/z: 457,1 (MH $^+$ ).

HRMS (ESI $^+$ ) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  (MR $^+$ ): calculado, 457,10673; encontrado, 457,10653.

**Ejemplo 22**

Los compuestos 2D y 3D de la presente invención fueron producidos según el mismo procedimiento del Ejemplo 21.

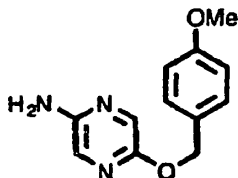


15 [Tabla 38]

Compuesto N°	Estructura (A)	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz)	MS (m/z)
2D		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,90-2,22 (m, 4H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,47 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,70-4,95 (m, 2H), 7,17 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 (brs, 1H), 8,03 (brs, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 9,48 (s, 1H).	(ESI $^+$ ) 466,2 (MH $^+$ )
3D		( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 1,88-2,16 (m, 4H), 2,30-2,46 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,46 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,66-4,96 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,47 (brs, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 2H).	(ESI $^+$ ) 454,2 (MH $^+$ )

**Ejemplo 23**

**Etil 2-(5-((E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}piracin-2-iloxi)acetato.**

**Primera Etapa 5-(4-Metoxibenciloxi)piracin-2-amina**

5 Se añadió hidruro sódico (producto oleaginoso al 60%) (78,8 mg) a alcohol 4-metoxibencilico (2,14 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 30 minutos en las mismas condiciones. A continuación, la mezcla de reacción se transfirió a un tubo sellado metálico. Se añadió polvo de cobre (146 mg) y 2-amino-5-bromopiracina (300 mg), y la mezcla resultante se calentó y se agitó a 160°C durante aproximadamente 6 horas. Tras enfriar, se vertió amoníaco en agua al 25% y agua sobre la disolución de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación se filtró a través de Celite. Se añadió agua (20 mL) al filtrado, y la mezcla resultante fue extraída con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 mL). La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano : acetato de etilo = 3:1) para producir 5-(4-metoxibenciloxi)piracin-2-amina (104 mg).

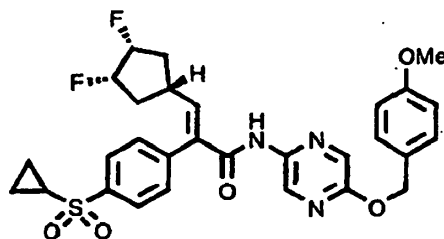
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400 MHz) : 3,81 (s, 3H), 4,12 (brs, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

MS (EI) m/z: 231,1 ( $\text{M}^+$ ).

20 HRMS (EI $^+$ ) para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) : calculado, 231,1008; encontrado, 231,0988.

**Segunda Etapa**

**(E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metoxibenciloxi)piracin-2-il]acrilamida**



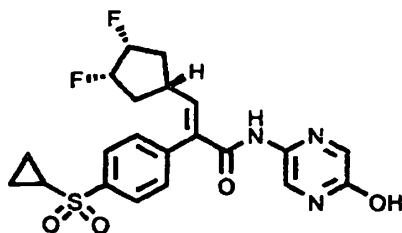
25 Se añadió gota a gota una disolución de 5-(4-metoxibenciloxi)piracin-2-amina (90 mg) en piridina anhidra (0,49 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón a una disolución de cloruro de ácido (146 mg) de la (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida obtenida en el Ejemplo 10 en tetrahidrofurano anhidro (0,49 mL), y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se lavó entonces con una disolución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada en agua de hidrogenocarbonato sódico (10 mL x 2), y a continuación se lavó con salmuera saturada (10 mL). La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; hexano : acetato de etilo = 1:1) para producir (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metoxibenciloxi)piracin-2-il]acrilamida (160 mg).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 400MHz) : 1,10-1,17 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,94-2,20 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,72-4,94 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (brs, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,13 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

40 MS (ESI $^+$ ) m/z: 570,2 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (ESI $^+$ ) para  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ) : calculado , 570,18742; encontrado, 570,18681.

## Tercera Etapa

**(E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-hidroxipiracin-2-il)acrilamida**

5 Se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón a una disolución de (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(4-metoxibenziloxi)piracin-2-il]acrilamida (100 mg) en diclorometano anhidro (1 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 8. La mezcla de reacción se extrajo a continuación con cloroformo (20 mL x 2). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica lavada se secó a continuación sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (disolvente de elución; cloroformo : acetona = 5:1) para producir (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-hidroxipiracin-2-il)acrilamida (41 mg).

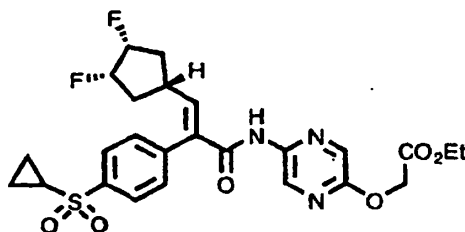
15 <sup>1</sup>HNMR (CHCl<sub>3</sub>, 400MHz) : 1,11-1,18 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,92-2,18 (m, 4H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 4,74-4,95 (m, 2H), 7,11 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 7,28 (brs, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 450,1 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (MH<sup>+</sup>) : calculado, 450,12991; encontrado, 450,12959.

## Cuarta Etapa

20 **Etil 2-(5-((E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}piracin-2-iloxi)-acetato**



25 Se añadió bromoacetato de etilo (74  $\mu$ L) y óxido de plata (92,9 mg) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón a una disolución de (E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-hidroxipiracin-2-il)acrilamida (150 mg) en tolueno anhidro (5 mL), y la mezcla resultante se calentó y se agitó durante aproximadamente 22 horas a 100°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió, y a continuación se filtró a través de Celite. Tras la filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (disolvente de elución; cloroformo : acetona = 5:1) para producir etil 2-(5-((E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}piracin-2-iloxi) acetato (35 mg).

30 IR (ATR) 3300, 2983, 1746, 1666, 1603, 1519, 1400, 1375, 1353, 1316, 1292, 1208, 1186, 1140, 1087, 1044, 1025, 994, 972 cm<sup>-1</sup>.

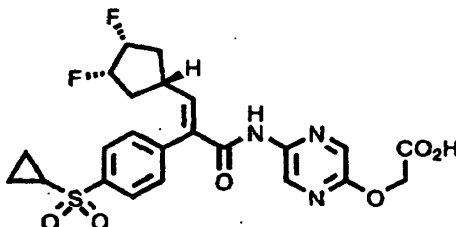
<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 1,11-1,18 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41-1,48 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 4H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 4,24 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 4,73-4,95 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,15 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (brs, 1H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

35 MS (ESI<sup>+</sup>) m/z: 536,2 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI<sup>+</sup>) para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>) : calculado, 536,16696; encontrado, 536,16654.

**Ejemplo 24**

**Ácido 2-(5-((E)-2-[4-(ciclopropilsulfonil)fenil]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida}piracin-2-iloxi)acético**



5 IR (ATR) 3304, 2942, 2535, 1729, 1665, 1609, 1520, 1469, 1437, 1360, 1314, 1288, 1239, 1200, 1177, 1141, 1071, 1048, 1028, 994, 973  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 1,00-1,18 (m, 4H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,06-2,25 (m, 2H), 2,45-2,60 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,83-5,06 (m, 2H), 6,69 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,89 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 8,21 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,72 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 10,7 (s, 1H), 13,0 (brs, 1H).

10 MS (ESI $^+$ )  $m/z$ : 508,1 (MH $^+$ ).

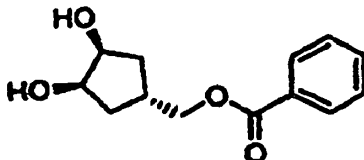
HRMS (ESI $^+$ ) para  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  (MH $^+$ ): calculado, 508,13539; encontrado, 508,13523.

**Ejemplo de Referencia 1**

**Yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentilmetiltrifenilfosfonio**

**Primera Etapa**

15 **Benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3,4-dihidroxiciclopentil]metilo**

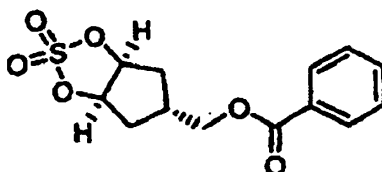


20 Se disolvió N-óxido de N-metilmorfolina (una disolución acuosa al 50%, 22,0 mL) y tetróxido de osmio (una disolución en t-butanol al 2,5%, 1,90 mL) en acetona (190 mL). Se añadió una disolución de benzoato de (3-ciclopenten-1-il)metilo (WO93/18009 Traducción Japonesa de la Solicitud Internacional PCT N° Hei 7-506816) (20,2 g) en acetona (125 mL) gota a gota a la disolución preparada a lo largo de 105 minutos con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió cloroformo (310 mL) y agua (190 mL) a la mezcla de reacción, y se recogió la capa orgánica. La capa orgánica recogida se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 mol/L (2 x 90 mL), agua (90 mL), y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (60 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (120 mL) al residuo, y los cristales precipitados fueron recogidos mediante filtración para producir benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3,4-dihidroxiciclopentil]metilo (16,9 g).

25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,71-1,78 (m, 2H), 2,95-2,02 (m, 2H), 2,27 (br, 2H), 2,75-2,87(m, 1H), 4,19-4,23 (m, 4H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 1H), 8,01-8,04 (m,2H).

30 El filtrado se concentró a presión reducida para producir una mezcla de benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3,4-dihidroxiciclopentil]metilo y benzoato de [(1 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3,4-dihidroxiciclopentil]metilo (4,23 g, una relación de aproximadamente 1:2 determinada mediante la relación de integración de RMN de  $^1\text{H}$ ).

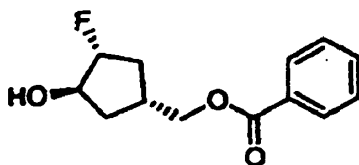
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58-1,65 (m, 1,3H), 1,71-1,78 (m, 0,7H), 1,96-2,17 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 4,09-4,32 (m, 4H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H).

**Segunda Etapa****S,S-Dióxido de benzoato de (3α, 5α, 6α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo**

5 Se suspendió benzoato de [(1α, 3β, 4β)-3,4-dihidroxiciclopentil]metilo (5,00 g) en tetracloruro de carbono (75 mL). Se añadió cloruro de tionilo (1,90 mL) a la suspensión, y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1,5 horas. Se añadió más cloruro de tionilo (0,50 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió al residuo tolueno (25 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y se secó a presión reducida para producir S-óxido de benzoato de (3α, 5α, 6α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (6,09 g). El S-óxido de benzoato de (3α, 5α, 6α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo obtenido (4,27 g) se mezcló con acetonitrilo (30 mL) y tetracloruro de carbono (30 mL). Se añadió a la mezcla peryodato sódico (6,46 g), hidrato de cloruro de rutenio (31,3 mg) y después agua (30 mL), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió diclorometano (50 mL) a la mezcla de reacción y las sustancias insolubles fueron eliminadas por filtración. A continuación, se separó la capa orgánica del filtrado, y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (50 mL). La capa orgánica y el extracto de diclorometano se combinaron. La disolución combinada se lavó con una disolución acuosa de 1 mol/L de tiosulfato sódico (2 x 40 mL) y después con agua (2 x 40 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para producir S,S-dióxido de benzoato de (3α, 5α, 6α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (4,35 g).

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 299 (MH<sup>+</sup>).

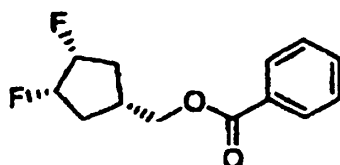
20 HRMS (Cl<sup>+</sup>) para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>): calculado, 299,0589; encontrado, 299,0593.

**Tercera Etapa****Benzoato de [(1α, 3α, 4β)-3-fluoro-4-hidroxiciclopentil]metilo**

25 Se disolvió hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (571 mg) en acetonitrilo anhidro (5 mL), y la disolución preparada se concentró a presión reducida. Se repitió el mismo procedimiento dos veces más, y el residuo se secó a presión reducida a 40°C durante 45 minutos. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo deshidratado (5 mL). Se añadió S,S-dióxido de benzoato de (3α, 5α, 6α)-(tetrahidro-4H-ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il)metilo (500 mg) a la disolución preparada, y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 45 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (5 mL), y se añadió ácido sulfúrico (0,15 mL). La mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 mL). La disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (5 mL) y después con salmuera saturada (5 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente; hexano/acetato de etilo = 1:1) para producir benzoato de [(1α, 3α, 4β)-3-fluoro-4-hidroxiciclopentil]metilo (342 mg).

MS (EI) m/z: 238 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calculado, 238,1005; encontrado, 238,1046.

**Cuarta Etapa****Benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]metilo**

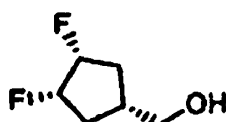
- 5 Se disolvió benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-fluoro-4-hidroxiciclopentil]metilo (326 mg) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL). A la mezcla preparada se añadió una disolución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (455 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 mL), y la disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (2 x 10 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron a presión reducida.
- 10 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente; hexano/acetato de etilo = 4:1) para producir benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]metilo (233 mg).

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 241 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calculado, 241,1040; encontrado, 241,1043.

**Primera Etapa**

- 15 **[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-Difluorociclopentil]metanol**



- 20 Se disolvió benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]metilo (221 mg) en etanol (3 mL). A la disolución preparada se añadió una disolución de carbonato potásico (191 mg) en agua (1 mL), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente; hexano/acetato de etilo = 1:2) para producir [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]metanol (123 mg).

MS (Cl<sup>+</sup>) m/z: 137 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (Cl<sup>+</sup>) para C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>O (MH<sup>+</sup>): calculado, 137,0778; encontrado, 137,0801.

**Sexta Etapa**

- 25 **Yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentilmetilo**



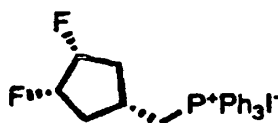
- 30 Se añadió yodo (120 mg) a una disolución de imidazol (64,5 mg) y trifenilfosfina (124 mg) en diclorometano (2,0 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió una disolución de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]metanol (43,0 mg) en diclorometano (0,5 mL) a la mezcla resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y las sustancias insolubles se eliminaron por filtración. El residuo obtenido por concentración del filtrado se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice para producir yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentilmetilo (28,0 mg).

MS (EI) m/z: 246 (M<sup>+</sup>).

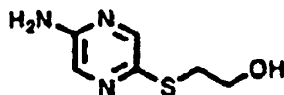
HRMS (EI) para C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>F<sub>2</sub>I (M<sup>+</sup>): calculado, 245,9717; encontrado, 245,9741.

35



**Séptima Etapa****Yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfonio**

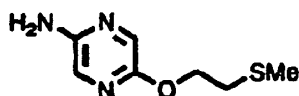
- 5 Se mezcló yoduro de (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3,4-difluorociclopentil)metilo (9,84 g), trifenilfosfina (12,6 g) y acetonitrilo (3 mL) y se agitó a entre 90 y 95°C durante 4 horas. Se añadió más acetonitrilo (2 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se continuó agitando a entre 90 y 95°C durante 20 horas. Tras enfriar, se añadió dietil éter (50 mL) a la mezcla de reacción, y los cristales precipitados fueron recogidos por filtración. Los cristales recogidos fueron suspendidos en dietil éter (50 mL), y la suspensión se filtró para recuperar los cristales. Los cristales recuperados fueron lavados con una cantidad apropiada de dietil éter y se secaron a presión reducida para dar lugar al compuesto del título (20 g).
- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,72-1,85 (m, 2H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,69-2,82 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 7,3, 2,4 Hz, 1H), 4,74-4,92 (m, 2H), 7,31-7,90 (m, 15H).

**Ejemplo de Referencia 2****2-(5-Aminopiracin-2-iltio)etanol**

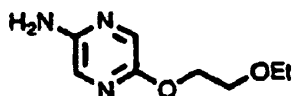
- 15 Según el método descrito en el documento WO2004/052869, se añadió 2-hidroxi-1-etanol (0,93 mL) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio (3,39 g) a una disolución de 2-amino-5-bromopiracina (1,00 g, 5,75 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,1 mL), y la mezcla se calentó y se agitó a 120°C en un tubo sellado durante aproximadamente 3 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con una disolución mixta (diclorometano : etanol = 5:1) (100 mL x 6). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y a continuación se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo = 1:1, después acetato de etilo, y acetato de etilo : metanol = 10:1) y se recristalizó (usando cloroformo) para producir el compuesto del título en forma de cristales aciculares amarillos (470 mg, rendimiento del 44%).
- 20

MS ( $\text{EI}^+$ ) m/z: 171 ( $\text{M}^+$ ).

- 25 HRMS ( $\text{EI}^+$ ) para  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ) : calculado, 171,0466; encontrado, 171,0451.

**Ejemplo de Referencia 3****5-[2-(Metiltio)etoxi]piracin-2-amina**

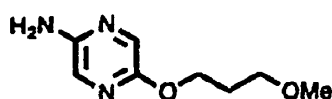
- 30 Según el método descrito en el documento WO2007007886, se añadió hidruro sódico (producto oleaginoso al 50%) (314 mg) a metiltioetanol (7,88 mL) enfriado en hielo y con agitación, y a continuación se añadió cobre (490 mg) y 2-amino-5-bromopiracina (1,00 g). La mezcla de reacción se llevó a un autoclave y se calentó y se agitó a 160°C durante aproximadamente 5 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se añadió a la mezcla acetato de etilo (50 mL) y amoníaco acuoso al 25% (2 mL) para alcalinizarla. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y la capa orgánica y la capa acuosa fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (50 mL x 2), y los extractos y la capa orgánica fueron combinados, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 1:1) y después mediante TLC preparativa (cloroformo : metanol = 10:1, después gel de sílice NH, hexano : acetona = 3:1) para producir el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (59,2 mg, rendimiento : 6%).
- 35
- 40 MS ( $\text{EI}^+$ ) m/z: 185 ( $\text{M}^+$ ).
- HRMS ( $\text{EI}^+$ ) para  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ) : calculado, 185,0623; encontrado, 185,0613.

**Ejemplo de Referencia 4****5-(2-Etoxietoxi)piracin-2-amina**

5 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillos (1,50 g, rendimiento: 41%) a partir de 2-amino-5-bromopiracina (3,48 g) y etoxietanol (36,0 g).

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 183 (M<sup>+</sup>).

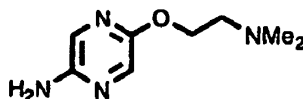
HRMS (EI<sup>+</sup>) para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>) : calculado, 183,1008; encontrado, 183,0996

**Ejemplo de Referencia 5****5-(3-Metoxipropoxi)piracin-2-amina**

10 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales amarillos (644 mg, rendimiento: 18%) a partir de 2-amino-5-bromopiracina (3,48 g) y metoxipropanol (18,0 g).

MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 183 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI<sup>+</sup>) para C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>): calculado , 183,1008; encontrado, 183,1011.

**15 Ejemplo de Referencia 6****5-[2-(Dimetilamino)etoxi]piracin-2-amina**

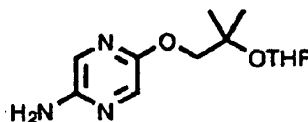
Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo en forma de aceite amarillo (121 mg, rendimiento: 23%) a partir de 2-amino-5-bromopiracina (500 g) y 2-(dimetilamino)etanol (2,56 g).

20 MS (CI) m/z: 183 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O (MH<sup>+</sup>) : calculado, 183,1246; encontrado, 183,1242.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,33 (s, 6H), 2,70 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,12 (brs, 2H), 4,31 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

IR (ATR) : 1280, 1630, 3330 cm<sup>-1</sup>.

**25 Ejemplo de Referencia 7****5-[2-Metil-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi]piracin-2-amina**

30 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3, el compuesto del título se obtuvo en forma de cristales marrones en polvo (60 mg, rendimiento: 13%) a partir de 2-amino-5-bromopiracina (299 g) y 2-metil-2-[(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi]-1-propanol (1,50 g).

MS (CI) m/z: 268 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (CI) para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(MH<sup>+</sup>) : calculado , 268,1661; encontrado, 268,1645.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,35 (s, 6H), 1,46-1,52 (m, 4H), 1,59-1,72 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 3,43 (td,  $J = 8,3, 4,3$  Hz, 1H), 3,94 (ddd,  $J = 11,6, 5,2, 3,7$  Hz, 1H), 4,11 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 4,16 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,88 (q,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H).

IR (ATR): 1620, 1487, 1379  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5 Ejemplo de Referencia 8

### 1-[2-(Dimetilamino)-2-metilpropil]-1H-pirazol-3-amina



Se añadió hidruro sódico (156 mg) a una disolución de 3-nitro-1H-pirazol (196 mg) en DMF anhidro (2 mL) enfriado en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una disolución de 1-cloro-N,N,2-trimetilpropan-2-amina en DMF (0,52 mL) a la mezcla resultante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. Se añadió una disolución de cloruro amónico saturada en agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL) a la mezcla de reacción y se agitó enfriando en hielo. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera saturada (100 mL), secada sobre sulfato sódico anhidro, y filtrada, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice esférica neutra, acetato de etilo : hexano = 1:1) para producir N,N,2-trimetil-1-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-amina en forma de cristales amarillos en polvo (90,9 mg, rendimiento: 25%).

MS (CI)  $m/z$ : 213 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (CI) para  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 213,1352; encontrado, 213,1314.

Se disolvió la N,N,2-trimetil-1-(3-nitro-1H-pirazol-1-il)propan-2-amina (70,6 mg) en una disolución mixta (etanol-acetato de etilo, 4:1, 5 mL). A continuación, se añadió carbón-paladio al 10% (7 mg) a la disolución preparada, y la disolución fue sometida a una reducción catalítica a 101 kPa durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (gel de sílice NH, acetato de etilo : hexano = 1:1) para producir el compuesto del título en forma de aceite amarillo (56,8 mg, rendimiento: 94%).

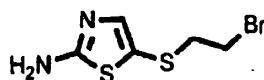
MS (CI)  $m/z$ : 183 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (CI) para  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): calculado, 183,1610; encontrado, 183,1615.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (s, 6H), 2,03 (s, 6H), 2,53 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,56 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H). IR (ATR): 1617, 1541, 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo de Referencia 9

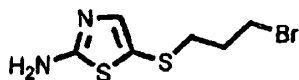
### 30 5-(2-Bromoetil)tiazol-2-amina



Se añade trifetilfosfina (12,1 g), imidazol (3,86 g) y tetrabromuro de carbono (4,44 g) a una suspensión de 5-(2-hidroxiethyl)tiazol-2-amina (2,00 g) en cloruro de metileno (74,6 mL) enfriada en hielo, y la mezcla se agitó con enfriamiento en hielo durante 4 horas. Se añadió cloruro de metileno (200 mL) y agua (100 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla fue extraída. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (100 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (gel de sílice esférica neutra, acetato de etilo : hexano = 1:10 y después 1:2) y se lavó para producir el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (1,06 g, rendimiento : 39%).

MS (EI)  $m/z$ : 238 ( $\text{M}^+$ ).

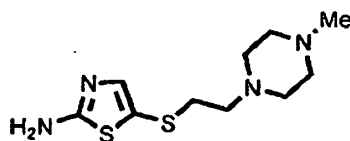
HRMS (EI) para  $\text{C}_5\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}_2$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 237,9234; encontrado, 237,9212.

**Ejemplo de Referencia 10****5-(3-Bromopropiltio)tiazol-2-amina**

5 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 9, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite amarillo (450 mg, rendimiento: 7%) a partir de 5-(3-hidroxipropiltio)tiazol-2-amina (5,00 g).

MS (ESI) m/z: 253 (MH<sup>+</sup>).

HRMS (ESI) para C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) : calcd, 252,94688; encontrado, 252,94629.

**Ejemplo de Referencia 11****5-[2-(4-Metilpiperacín-1-il)etil]tio]tiazol-2-amina**

10

Se añadió 1-metilpiperacina (3,47 mL) al compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (150 mg), y la mezcla se calentó y se agitó a 60°C durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo cloruro de metileno (10 mL) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 mL), y la mezcla fue extraída. La extracción se repitió dos veces, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera saturada (7 mL), secadas sobre sulfato sódico anhidro, filtradas y evaporadas a presión reducida. El sólido amorfo obtenido fue lavado con diisopropil éter para dar lugar al compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (137 mg, rendimiento: 84%).

15

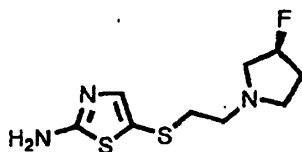
Punto de fusión: 106-108°C

EIMS m/z: 258 (M<sup>+</sup>).

20 HRMS (EI) para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) : calculado, 258,0973; encontrado, 258,0978.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,28 (s, 3H), 2,35-2,57 (m, 8H), 2,61 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 8,0, 4,3 Hz, 2H), 4,95 (s, 2H), 7,09 (s, 1H).

IR (ATR): 1653, 1527, 1485 cm<sup>-1</sup>.

**Ejemplo de Referencia 12****25 (S)-5-[2-(3-Fluoropirrolidin-1-il)etil]tio]tiazol-2-amina**

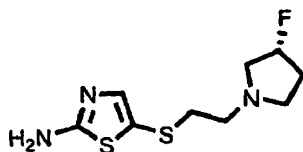
30 Punto de fusión 144-145°C

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> -4° (c0,41, DMSO)

EIMS m/z: 247 (M<sup>+</sup>).

HRMS (EI) para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) : calcd, 247,0613; encontrado, 247,0646.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,94-2,22 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,70-2,91 (m, 7H), 4,99 (s, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H). IR (ATR) : 1649, 1533, 1491 cm<sup>-1</sup>.

**Ejemplo de Referencia 13****(R)-5-[2-(3-Fluoropirrolidin-1-il)etil]tio]tiazol-2-amina**

5 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (98,8 mg, rendimiento: 48%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (200 mg), hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina (210 mg), y trietilamina (0,50 mL).

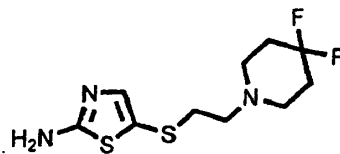
Punto de fusión 147°C

$[\alpha]_D^{23} +3^\circ$  (c0,43. DMSO)

EIMS m/z: 247 ( $M^+$ ).

10 HRMS (EI) para  $C_9H_{14}FN_3S_2$  ( $M^+$ ): calculado, 247,0613; encontrado, 247,0622.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,94-2,22 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 1H), 2,70-2,91 (m, 7H), 4,99 (s, 2H), 5,06-5,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H). IR (ATR): 1649, 1533, 1491  $cm^{-1}$ .

**Ejemplo de Referencia 14****5-[2-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)etil]tio]tiazol-2-amina**

15 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (68,9 mg, rendimiento: 30%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (200 mg), hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (263 mg), y trietilamina (0,50 mL).

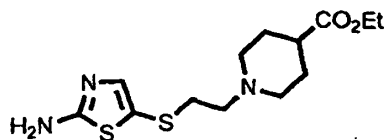
Punto de fusión 127°C (diisopropil éter)

20 EIMS m/z: 279 ( $M^+$ ).

HRMS (EI) para  $C_{10}H_{15}F_2N_3S_2$  ( $M^+$ ): calculado, 279,0675; encontrado, 279,0679.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,93-2,06 (m, 4H), 2,56 (t,  $J = 5,5$  Hz, 4H), 2,64 (dd,  $J = 8,9, 5,8$  Hz, 2H), 2,76 (dd,  $J = 8,9, 5,8$  Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

IR (ATR): 1609, 1519, 1478  $cm^{-1}$ .

**25 Ejemplo de Referencia 15****Éster etílico de ácido 1-[2-(2-aminotiazol-5-iltio)etil]piperidin-4-carboxílico**

30 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (150 mg, rendimiento: 76%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (150 mg) y éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (4,83 mL).

Punto de fusión 80-81°C

MS (CI) m/z: 316 ( $MH^+$ ).

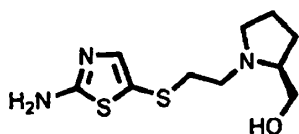
HRMS (CI) para  $C_{13}H_{22}N_3O_2S_2$  ( $MH^+$ ): calculado, 316,1153; encontrado, 316,1141.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 4,13 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

IR (ATR): 1707, 1524, 1448  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 5 Ejemplo de Referencia 16

##### (S)-[1-[2-(2-Aminotiazol-5-iltio)etil]pirrolidin-2-il]metanol



Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (130 mg, rendimiento: 80%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (150 mg) y (S)-pirrolidin-2-ilmetanol (3,10 mL).

Punto de fusión 98-99°C

$[\alpha]_D^{24}$  -90° (c0,54,  $\text{CHCl}_3$ ).

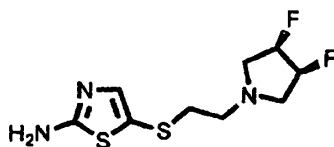
MS (CI) m/z: 260 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (CI) para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OS}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): calculado, 260,0891; encontrado, 260,0892.

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70-1,95 (m, 4H), 2,27 (q,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,38 (dd,  $J = 11,0, 2,4$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J = 11,0, 3,7$  Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 7,12 (s, 1H). IR (ATR): 3161, 1516, 1498  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo de Referencia 17

##### 5-[2-[cis-3,4-Difluoropirrolidin-1-il]etiltio]tiazol-2-amina



20 Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (35,0 mg, rendimiento: 19%). Más específicamente, para la reacción se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (200 mg), hidrocloreto de cis-3,4-difluoropirrolidina (100 mg) e isopropilamina (141 mg), y se añadió yoduro potásico (12 mg) durante la reacción.

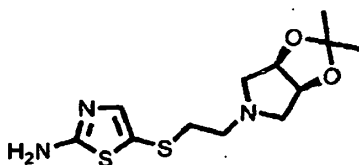
25 MS (CI) m/z: 266 ( $\text{MH}^+$ ).

HRMS (CI) para  $\text{C}_9\text{F}_4\text{N}_3\text{S}_2$  ( $\text{MH}^+$ ): calculado, 266,0597; encontrado, 266,0577.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,71-2,80 (m, 4H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 4,89-5,12 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 7,09 (s, 1H). IR (ATR): 1645, 1530, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo de Referencia 18

##### 30 5-[2-(cis-2,2-Dimetiltetrahydro-5H-1,3-dioxolo[4,5-C]pirrol-5-il)etiltio]tiazol-2-amina



Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales blancos en polvo (127 mg, rendimiento: 30%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (330 mg) y cis-2,2-dimetiltetrahydro-5H-1,3-dioxolo[4,5-c]-pirrol (280 mg).

35 MS (ESI) m/z: 302 ( $\text{MH}^+$ ).

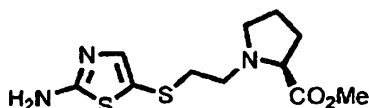
HRMS (ESI) para  $C_{12}H_{20}N_3O_2S_2$  ( $MH^+$ ): calculado, 302,09969; encontrado, 302,09926.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.31 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.74-2.78 (m, 2H) 3.06 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 4.62-4.65 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.08 (s, 1H).

IR (ATR): 1644, 1513, 1483  $cm^{-1}$ .

## 5 Ejemplo de Referencia 19

### Éster metílico de ácido (S)-1-[2-(2-aminotiazol-5-iltio)etil]pirrolidin-2-carboxílico



Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite amarillo (85,7 mg, rendimiento: 36%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (200 mg), hidrocloreuro de éster metílico de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (227 mg) y trietilamina (0,50 mL).

$[\alpha]_D^{25} - 85^\circ$  (c0,25,  $CHCl_3$ ).

MS (CI) m/z: 288 ( $MH^+$ ).

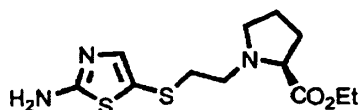
HRMS (CI) para  $C_{11}H_{18}N_3O_2S_2$  ( $MH^+$ ) = calculado, 288,0840; encontrado, 288,0837.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,74-1,87 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 2H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,41 (q,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,77 (dd,  $J = 7,9, 6,7$  Hz, 2H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,15 (td,  $J = 8,3, 3,1$  Hz, 1H), 3,23 (dd,  $J = 8,6, 5,5$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,10 (s, 1H).

IR (ATR): 3293, 3124, 2949, 2815, 1732, 1517, 1484  $cm^{-1}$ .

## Ejemplo de Referencia 20

### Éster etílico de ácido (S)-1-[2-(2-aminotiazol-5-iltio)etil]pirrolidin-2-carboxílico



Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de aceite amarillo (580 mg, rendimiento: 58%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 (800 mg), hidrocloreuro de éster etílico de ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (15 g) e isopropilamina (9,00 g).

$[\alpha]_D^{25} - 61^\circ$  (c0,28,  $CHCl_3$ ).

MS (CI) m/z: 302 ( $MH^+$ ).

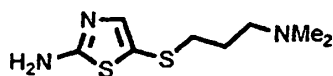
HRMS (CI) para  $C_{12}H_{20}N_3O_2S_2$  ( $MH^+$ ): calculado , 302,0997; encontrado, 302,1012.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,27 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,66-2,72 (m, 1H), 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 3,13-3,22 (m, 2H), 4,17 (qd,  $J = 7,3, 1,2$  Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 7,07 (s, 1H).

IR (ATR): 1728, 1619, 1517  $cm^{-1}$ .

## Ejemplo de Referencia 21

### 5-[3-(Dimetilamino)propiltio]tiazol-2-amina



Según el método descrito en el Ejemplo de Referencia 11, se obtuvo el compuesto del título en forma de cristales incoloros en polvo (53,5 mg, rendimiento: 62%) a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia 10 (100 mg) y dimetilamina (una disolución 2M en metanol, 9,90 mL).

MS (APCI) m/z: 216 ( $MH^+$ ).

HRMS (APCI) para  $C_8H_{14}N_3S_2$  ( $MH^+$ ): calculado, 216,06291; encontrado, 216,06354.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,72-1,79 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,68 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 7,07 (s, 1H).

IR (ATR): 1647, 1514, 1493  $cm^{-1}$ .

## 5 Ejemplo de Referencia 22

### Etil (Z)-3-(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-(difluorociclopentil)acrilato



Se añadió bis (trimetilsilil) amida de litio (una disolución 1 mol/L en tetrahidrofurano, 41,1 mL, 41,1 mmol) en atmósfera de argón a 4°C a una disolución del yoduro de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3,4-difluorociclopentil)-metil]trifenilfosfonio (20,3 g, 40 mmol) sintetizado en el Ejemplo de Referencia 1 en tetrahidrofurano anhidro (70 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a aproximadamente la misma temperatura. A continuación, se añadió una disolución de glioxilato de etilo (4,24 g, 41,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a 4°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadió agua (20 mL) a 4°C, después se añadió una disolución acuosa 1 mol/L de ácido clorhídrico, y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue extraído con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue aislado y purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:4) para producir 5,25 g del compuesto del título en forma de sustancia oleaginosa de color amarillo claro.

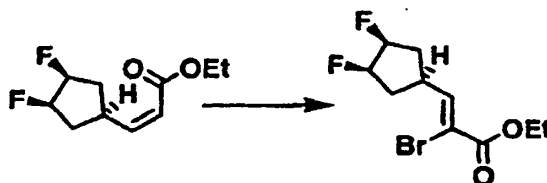
MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 204 ( $M^+$ ).

HRMS ( $EI^+$ ) para  $C_{10}H_{14}F_2O_2$  ( $M^+$ ): calculado, 204,0962; encontrado, 204,0942.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 81,29 (t,  $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,74-1,90 (m, 2H), 2,26-2,42 (m, 2H), 3,84-3,98 (m, 1H), 4,16 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,92-5,02 (m, 1H), 5,74 (dd,  $J = 11,6, 1,2$  Hz, 1H) 6,22 (dd,  $J = 11,0, 9,8$  Hz, 1H).

## Ejemplo de Referencia 23

### Etil (Z)-2-bromo-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilato



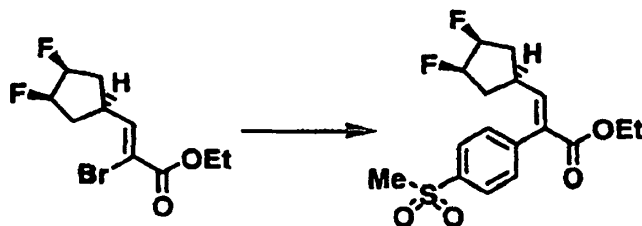
Se añadió bromo (1,19 mL, 23,2 mmol) en atmósfera de argón a -6°C a una disolución del compuesto (5,00 g, 24,5 mmol) del Ejemplo de Referencia en tetracloruro de carbono (15 mL), y la mezcla resultante se agitó a continuación durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió diclorometano anhidro (40 mL) al residuo obtenido. A continuación, en atmósfera de argón, se añadió trietilamina (4,10 mL, 29,4 mmol) a 4°C, y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, mediante lo cual se formaron capas separadas. A continuación se extrajo la capa acuosa con diclorometano, y las capas orgánicas obtenidas fueron recogidas. La mezcla combinada se lavó con una disolución acuosa 1 mol/L de ácido clorhídrico, y después se lavó con salmuera saturada. La mezcla lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se aisló y purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:5) para producir 7,33 g del compuesto del título en forma de una sustancia oleaginosa incolora.

MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 282 ( $M^+$ ).

HRMS ( $EI^+$ ) para  $C_{10}H_{13}BrF_2O_2$  ( $M^+$ ): calculado , 282,0067; encontrado, 282,0081.

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,34 (t,  $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,86-2,02 (m, 2H), 2,28-2,44 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 1H), 4,29 (q,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 4,84-4,94 (m, 1H), 4,96-5,06 (m, 1H), 7,29 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H).

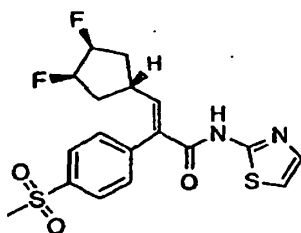


**Ejemplo de Referencia 24****Etil (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acrilato**

5 Se añadió diboruro de pinacolato (88,0 mg, 0,35 mmol), dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (8 mg) y acetato de potasio (98,0 mg, 1,00 mmol) a una disolución de 4-bromometilsulfonylbenceno (79,0 mg, 0,33 mmol) en dimetilformamida (1 mL), y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de argón durante 80 minutos a 120°C. A continuación, se añadió etil (Z)-2-bromo-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilato (100,0 mg, 0,33 mmol), dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (10 mg) y una disolución acuosa 2 mol/L de carbonato sódico (1 mL), y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de argón durante 2 horas a 80°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción. La extracción se llevó a cabo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera saturada. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo obtenido fue aislado y purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo : hexano = 1:1) para producir 39,3 g del compuesto del título.

**Ejemplo de Referencia 25**

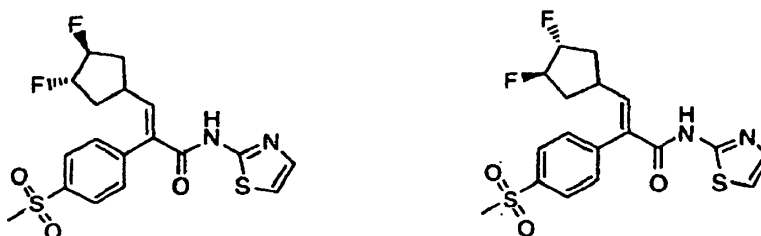
15 **(E)-3-[(1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N-(tiozol-2-il)acrilamida (Compuesto Comparativo 1)**



20 Usando el benzoato de [(1 $\beta$ , 3 $\beta$ , 4 $\beta$ )-3,4-dihidroxiciclopentil]metilo obtenido en la primera etapa del Ejemplo de Referencia 1, se llevaron a cabo las mismas reacciones de las etapas segunda a séptima del Ejemplo de Referencia 1 para sintetizar yoduro de (1 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-(3,4-difluorociclopentil)metiltrifenilfosfonio. Adicionalmente, se aplicaron las conversiones de los Ejemplos 1 a 5 para obtener el compuesto del título.

**Ejemplo de Referencia 26**

25 **(E)-3-[(3 $\alpha$ ,4 $\beta$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N-(tiozol-2-il)acrilamida (Compuesto Comparativo 2), y (E)-3-[(3 $\beta$ ,4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N-(tiozol-2-il)acrilamida (Compuesto Comparativo 3)**



30 Usando el benzoato de [(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\beta$ )-3-fluoro-4-hidroxiciclopentil]metilo obtenido en la tercera etapa del Ejemplo de Referencia 1, se llevó a cabo una estereoinversión basada en una reacción de Mitsunobu de un grupo hidroxilo, seguida de la misma fluoración de la etapa cuatro del Ejemplo de Referencia 1. A continuación el producto resultante se sometió a hidrólisis del grupo éster, y oxidación del grupo hidroximetilo para convertir el producto en un ácido carboxílico. Este ácido carboxílico se condensó con (S)-4-feniloxazolidinona, a continuación se separó el diastereómero, se eliminó el grupo auxiliar asimétrico, y después se redujo el producto resultante a un compuesto de metanol, y se aplicaron las reacciones de las etapas posteriores del Ejemplo de Referencia 1 con el objetivo de obtener el compuesto del título.

**Ejemplo de Ensayo 1****Determinación de la actividad de GK**

La actividad de GK no se determinó midiendo directamente la cantidad de glucosa-6-fosfato producida en la reacción enzimática, sino midiendo la cantidad de NADH producida por una reacción acoplada a glucosa-6-deshidrogenasa.

**5 (Preparación de GK recombinante)****Clonación de GK hepática humana y GK pancreática humana y adquisición de proteínas recombinantes**

En base a una secuencia de GK hepática humana disponible en el GeneBank (Número de Acceso: NM\_033507) y a una secuencia de GK pancreática humana (Número de Acceso: NM\_000162), se llevó a cabo una clonación de PCR usando ADN polimerasa Pyrobest (producto de Takara Bio Inc.) y usando como plantilla ADNc hepático humano (producto de Clontech Laboratories, Inc.) y ADNc pancreático humano (producto de Clontech Laboratories, Inc.). Las enzimas fueron expresadas en una forma soluble de E. coli como proteínas de fusión marcadas con His (marcadas con residuos de His seis en el extremo C). Las células de E. coli fueron sometidas a ultrasonidos y centrifugadas, y se recogió el sobrenadante. El sobrenadante recogido se purificó mediante cromatografía de afinidad de quelato metálico.

15 Tras la purificación, las enzimas fueron almacenadas en HEPES 12,5 mM (pH 7,3), KCl 75 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, DTT 0,5 mM, glucosa 2,5 mM y un 50% de glicerol a -80°C.

**(Determinación de la actividad de GK)**

20 El ensayo se llevó a cabo a 25°C usando una placa de 96 pocillos de fondo plano de media área (producto de Costar). La mezcla de incubación se preparó de tal modo que la mezcla final contuviera una disolución tampón de HEPES 25 mM (pH 7,1) (producto de Invitrogen Corporation), KCl 25 mM (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), MgCl<sub>2</sub> 2 mM (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), D-glucosa 5 mM (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), ATP 1 mM (producto de Roche), NAD 1 mM (producto de Sigma), ditiotreititol 1 mM (producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), G6PDH a una concentración de 5 U/mL (producto de Sigma), 0,1% de BSA (producto de Sigma), GK, y un compuesto de ensayo ó DMSO al 5%.

25 El compuesto de ensayo se disolvió en DMSO anticipadamente, y se añadieron 2 µL de la disolución preparada a 20 µL de una disolución que contenía la disolución tampón de HEPES (pH 7,1), KCl, MgCl<sub>2</sub>, D-glucosa, ATP, NAD y ditiotreititol. A continuación se añadieron a la mezcla 18 µL de una disolución que contenía la G6PDH, BSA y GK recombinante para iniciar la reacción. La GK se añadió de tal modo que el incremento en la absorbancia por minuto en presencia de DMSO al 5% estaba entre 0,002 y 0,003. Una vez iniciada la reacción, el aumento de absorbancia a 340 nm se midió durante 15 minutos usando un espectrofotómetro de microplaca SPECTRAMax 190 (producto de Molecular Devices Corporation), y se evaluó la actividad usando el aumento producido en los primeros 10 minutos.

35 Cuando se añadieron los compuestos 1A, 26A, 27A, 31A, 44A, 49A, 1B, 2B, 4B, 31B, 38B, 41B, 53B, 21B y 26B de la presente invención en una cantidad de 10 µM, se observó que el efecto de activación de GK hepática humana era del 200% o más respecto a un pocillo que no contenía los compuestos. Especialmente, para el compuesto 1A de la presente invención, se observó que la EC<sub>50</sub> era de 1 µM o menos. Por otro lado, en el compuesto comparativo 1-3, se observó que la EC<sub>50</sub> era superior a 10 µM.

**Ejemplo de Ensayo 2****Ensayo de actividad de hipoglucemia**

40 Los efectos de los compuestos de ensayo sobre los niveles de glucosa en sangre se midieron usando ratones ICR (machos, de 7 a 9 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Cada uno de los compuestos se disolvió en una mezcla de Gelucire 44/14 (nombre comercial, producto de Gattefosse) y PEG 400 (60:40), y se administró oralmente al animal tras un periodo de ayuno de 2 horas (30 mg/kg, 10 mL/kg). Se tomaron muestras de sangre de la vena caudal inmediatamente antes de la administración (valor Pre) y 0,5, 2 y 4 horas después de la administración usando un tubo recolector de sangre recubierto con etilendiamintetraacetato dipotásico y se centrifugó (4°C, 3,600 x g, 3 minutos) para obtener una muestra de plasma.

50 Cada muestra se diluyó a una quinta parte con suero fisiológico, y se midió el nivel de glucosa en sangre usando el kit Glucose CII-Test Wako (nombre comercial, producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Más específicamente, las muestras y una disolución patrón de glucosa (100 mg/dL) (obtenida diluyendo una disolución patrón de glucosa (200 mg/dL) a la mitad con suero fisiológico) fueron colocadas en los pocillos de una placa de 96 pocillos de fondo plano en una cantidad de 10 µL/pocillo y se añadieron a cada pocillo 150 µL de un reactivo colorante. La placa se dejó reposar a 37°C durante 5 minutos para permitir el desarrollo de color. La medición de la DO a 505 nm se llevó a cabo usando un lector En Vision 2103 Multilabel (nombre comercial, producto de Perkin Elmer Inc.). Se determinó la proporción de reducción del nivel de glucosa en sangre en cada punto de muestreo

respecto al valor Pre, y se calculó una proporción de reducción de glucosa (el promedio de las proporciones de reducción determinadas).

- 5 En los compuestos 1A, 26A, 27A, 31A, 44A, 1B, 2B, 11B, 12B, 21B, 26B, 62A, 31B, 79B, 103B, 108B, 4B, 38B, 53B, 46A, 58A y 41B de la presente invención, se obtuvo una proporción de reducción de glucosa del 35% o superior. Especialmente, para el compuesto 1A de la presente invención se observó una proporción de reducción de 50% o superior. Por otro lado, en los compuestos comparativos 1-3, se observó que la proporción de reducción era inferior al 30%.

### Ejemplo de Ensayo 3

#### Dependencia respecto a la dosis de los ensayos de hipoglucemia y de promoción de secreción de insulina

- 10 Los efectos de los compuestos de ensayo sobre los niveles de glucosa en sangre y la secreción de insulina se midieron usando ratones ICR (machos, de 7 a 9 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Cada uno de los compuestos se disolvió en una mezcla de Gelucire 44/14 (nombre comercial, producto de Gattefosse) y PEG 400 (60:40), y se administró oralmente al animal tras un periodo de ayuno de 2 horas (30 mg/kg, 10 mL/kg). Se tomaron muestras de sangre de la vena caudal inmediatamente antes de la administración (valor Pre) y 0,5, 1, 2 y 4  
15 horas después de la administración usando un tubo recolector de sangre recubierto con etilendiamintetraacetato dipotásico y se centrifugó (4°C, 3,600 x g, 3 minutos) para obtener una muestra de plasma.

- Cada muestra se diluyó a una quinta parte con suero fisiológico, y se midió el nivel de glucosa en sangre usando el kit Glucose CII-Test Wako (nombre comercial, producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Más específicamente, las muestras y una disolución patrón de glucosa (100 mg/dL) (obtenida diluyendo una disolución patrón de glucosa (200 mg/dL) a la mitad con suero fisiológico) fueron colocadas en los pocillos de una placa de 96 pocillos de fondo plano en una cantidad de 10 µL/pocillo, respectivamente, y se añadieron a cada pocillo 150 µL de un reactivo colorante. La placa se dejó reposar a 37°C durante 5 minutos para permitir el desarrollo de color. La medición de la DO a 505 nm se llevó a cabo usando un lector En Vision 2103 Multilabel (nombre comercial, producto de Perkin Elmer Inc.). El área de glucosa bajo la curva<sub>0,5-4h</sub> (Glucosa AUC<sub>0,5-4h</sub>) se calculó a partir del nivel de  
20 glucosa en sangre en cada punto de recolección de sangre.

- La concentración de insulina se midió usando una disolución sin diluir de cada muestra con un kit de medición de insulina Morinaga (nombre comercial, producto de Morinaga Institute of Biological Science Inc.). El área de insulina bajo la curva curva<sub>0,5-4h</sub> (Insulina AUC<sub>0,5-4h</sub>) se calculó a partir del nivel de insulina de cada punto de recolección de sangre.

### 30 Ejemplo de Ensayo 4

#### Efectos sobre la tolerancia anormal de glucosa de ratones db/db de diabetes severa

- Los efectos sobre la tolerancia anormal a glucosa de ratones db/db de diabetes severa fueron evaluados mediante un método basado en el método Fyfe (Diabetologia. 2007 Jun, 50 (6) : 1277-87). Los efectos de los compuestos de ensayo sobre la tolerancia anormal de glucosa fueron medidos usando ratones db/db (machos, de 7 semanas de edad, Charles River Laboratories Japan, Inc.). Cada uno de los compuestos se disolvió en una mezcla de Gelucire 44/14 (nombre comercial, producto de Gattefosse) y PEG 400 (60:40), y se administró oralmente al animal tras un periodo de ayuno de 16 a 20 horas. Se aplicó una carga glucémica administrando una disolución de glucosa de 5 g/kg 1 hora después de la administración de la disolución de fármaco. Se tomaron muestras de sangre de la vena caudal 1 hora antes de la administración de la disolución de fármaco, antes de la carga glucémica y 0,25, 0,5, 1, 2 y 4 horas después de la carga glucémica, usando un tubo recolector de sangre recubierto con etilendiamintetraacetato dipotásico y se centrifugó para obtener una muestra de plasma. Cada muestra se diluyó a la décima parte con suero fisiológico, y se midió el nivel de glucosa en sangre usando el kit Glucose CII (nombre comercial, producto de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se calculó el nivel de glucosa en sangre AUC de 0,25 a 4 horas después de la carga glucémica como la "Glucosa en sangre tras carga glucémica".

- 45 Se calcularon la EC<sub>50</sub> y la ED<sub>50</sub> usando la concentración en sangre del compuesto de ensayo (C<sub>max</sub>) y la cantidad de dosis sobre la base de la tasa de reducción de glucosa en sangre para cada grupo como un índice de la eficacia del fármaco, tomando como 0 los datos del grupo de control.

### Ejemplo de Ensayo 5

#### Ensayo de supresión en corriente de hERG

- 50 Usando una célula HEK 293 transfectada con un gen relacionado con éter-a-go-go (hERG), se registró la corriente de hERG que pasa a través de toda la membrana celular bajo un voltaje mediante un método de pinza de parche de célula completa. Para confirmar la corriente de hERG de la célula, se aplicó periódicamente un pulso de despolarización a la vez que se mantenía el potencial de la membrana en -80 mV. Una vez que la corriente generada se estabiliza, la célula es perfundida con un perfusato (disolución de aplicación) en el que se disuelve la sustancia de ensayo durante 10 minutos. Los efectos de la sustancia de ensayo sobre el canal de hERG fueron  
55

- 5 evaluados en base al cambio de la corriente de cola inducido por un pulso de despolarización de +20 mV durante 1,5 segundos seguido de otro pulso de despolarización de -50 mV durante 1,5 segundos. La estimulación fue llevada a cabo a una frecuencia de una vez cada 10 segundos. El ensayo se llevó a cabo a 34°C. El valor absoluto de la corriente de cola máxima fue determinado en base al valor de corriente en el potencial de membrana mantenido, y se calculó la tasa de cambio (tasa de supresión) 10 minutos después de la aplicación en la corriente de cola máxima desde antes de la aplicación del compuesto de ensayo.

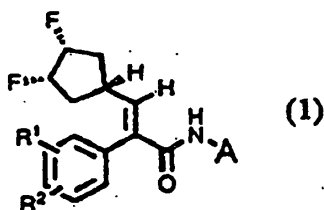
La hERG con 30  $\mu$ M de los compuestos de la invención 1A, 12A, 44A, 18B, 31B, 41B, 71B, 103B, 4B, 31A, 38B y 68B fue del 50% o inferior en todos los casos.

#### **APLICABILIDAD INDUSTRIAL**

- 10 Los activadores de glucoquinasa de la presente invención tienen un excelente efecto activador de GK o un excelente efecto hipoglucémico y pocos efectos secundarios (tales como la prolongación del intervalo Q-T (relacionado con la supresión de corriente de hERG) e hipoglucemia inducida por insulina), y por tanto son útiles como productos farmacéuticos para el tratamiento o la prevención de la diabetes, la obesidad y similares.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 donde  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxilamino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfino  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$ , o un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ -alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$ , y A es un grupo heteroarilo sustituido o sin sustituir.

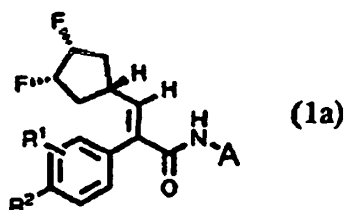
10 2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$ .

3. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y  $R^2$  es un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$ .

4. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y  $R^2$  es un grupo ciclopropilsulfonilo.

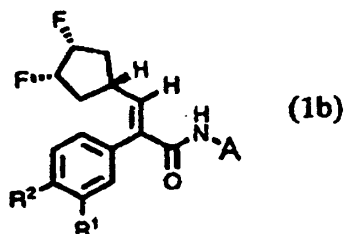
15 5. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y  $R^2$  es un grupo metilsulfonilo.

6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está representado por la fórmula general (1a):



20 donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y A son tal como se ha definido anteriormente.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto está representado por la fórmula general (1b):



donde  $R^1$ ,  $R^2$ , y A son tal como se ha definido anteriormente.

25 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente del mismo, en el que A es un grupo heteroarilo no sustituido o un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$  sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$  sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano o un grupo representado por la fórmula  $(O)_p(CH_2)_mC(O)OR^3$  donde  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , m es un número entero de 0 a 2, y p es 0 ó 1.

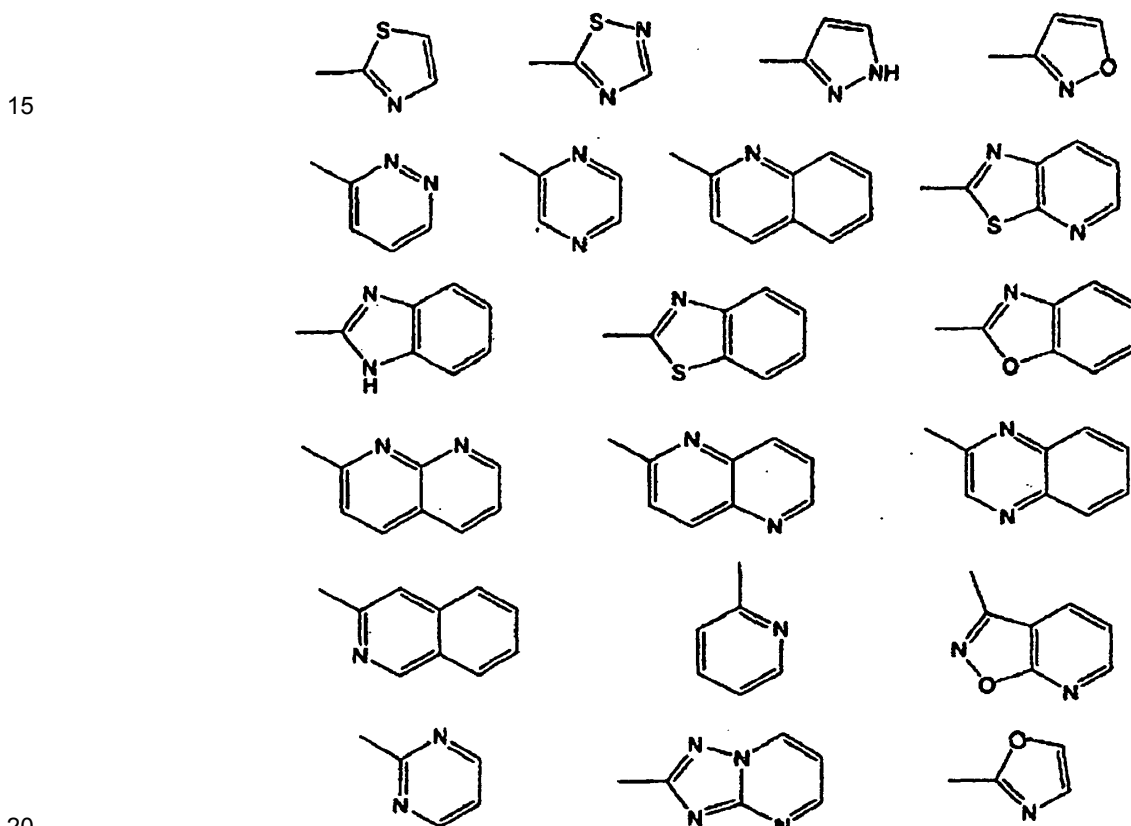
30

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un grupo heteroarilo que está mono-sustituido con un grupo alquilsulfanilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> que está sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

5 10. El compuesto según la reivindicación 8 ó 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido, conteniendo dicho anillo heteroaromático de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, uno de los cuales es un átomo de nitrógeno adyacente a un átomo de conexión al anillo.

10 11. El compuesto según la reivindicación 8 ó 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un heterociclo condensado no sustituido o mono-sustituido que tiene un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros, conteniendo el anillo heteroaromático de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno, estando uno de los heteroátomos adyacente a un átomo de conexión al anillo.

12. El compuesto según la reivindicación 8 ó 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un anillo heteroaromático sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



13. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en (E)-3-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-(5-fluorotiazol-2-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-N-(5-clorotiazol-2-il)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-(4-metiltiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-(5-metiltiazol-2-il)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[4-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (+)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[4-(1,2-dihidroxi-etil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (-)-(E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[4-(1,2-dihidroxi-etil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-N-[4-terc-butiltiazol-2-il]-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]tiazol-2-il}acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[4-(2-hidroxi-etil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[5-(N,N-dimetilsulfamoil)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-[5-(4-metilpiperacina-1-ilsulfonyl)tiazol-2-il]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopeptil]-N-(3-etil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-

25

30

35



(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(5-metoxipiracin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(metiltio)piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metiletotoxi)piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietotoxi)piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(3-metoxipropoxi)piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietotoxi)piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-etoxietotoxi)piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(metiltio)etoxilpiracin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-(hidroxietotoxi)piracin-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(2R)-1,2-dihidroxi-etil]piracin-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-[(2S)-1,2-dihidroxi-etil]piracin-2-il]acrilamida, dietil 5-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]piracin-2-il fosfonato, dietil 5-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]piracin-2-il metilfosfonato, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(2-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metil]-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[1-[(2S)-2,3-dihidroxi-propil]-1H-pirazol-3-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(isoxazol-3-il)acrilamida, (E)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[6-(6-difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acrilamida, 1-metiletil 2-[(E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]benzo[d]tiazol-6-carboxilato, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acrilamida, (E)-N-(5-butoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida, (E)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-N-[5-(2-metoxietotoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]acrilamida, y etil 2-{2-[(R)-2-(4-(ciclopropilsulfonil)fenil)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]acrilamida]tiazolo[5,4-b]piridin-5-iloxi}acetato.

15. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpiracin-2-il)acrilamida y (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(etilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.

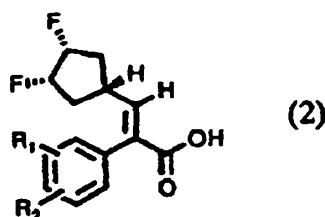
16. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(tiazol-2-il)acrilamida, (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(5-metilpiracin-2-il)acrilamida y (E)-3-[(1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ )-3,4-difluorociclopentil]-2-[4-(2-metoxietilsulfonil)fenil]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acrilamida.

17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes.

18. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para fabricar un producto farmacéutico para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

19. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto representado por la fórmula general (2):





donde  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxiamino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo sulfamoilo, un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfanilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_1$  a  $C_6$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$  o un grupo alcoxi  $C_1$  a  $C_6$ -alquilsulfonilo  $C_1$  a  $C_6$ .

5 **21.** El compuesto según la reivindicación 20, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y  $R^2$  es un grupo ciclopropilsulfonilo.

**22.** El compuesto según la reivindicación 20, donde  $R^1$  es un átomo de hidrógeno y  $R^2$  es un grupo metilsulfonilo.