

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 094**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 35/52</b>	(2006.01) <b>A61K 31/235</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/045</b>	(2006.01) <b>A61K 31/277</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/05</b>	(2006.01) <b>A61K 31/381</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/085</b>	(2006.01) <b>A61K 31/397</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/10</b>	(2006.01) <b>A61K 31/40</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/121</b>	(2006.01) <b>A61K 31/401</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/136</b>	(2006.01) <b>A61K 31/41</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/166</b>	(2006.01) <b>A61K 31/415</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/167</b>	(2006.01) <b>A61K 31/4155</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/192</b>	(2006.01) <b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009 E 09819281 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2345629**

54 Título: **Compuesto de fluoreno y uso del mismo para fines médicos**

30 Prioridad:

**10.10.2008 JP 2008264681**  
**10.09.2009 JP 2009209855**

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

**14.08.2015**

73 Titular/es:

**JAPAN TOBACCO, INC. (100.0%)**  
**2-1, Toranomom 2-chome Minato-ku**  
**Tokyo 105-8422, JP**

72 Inventor/es:

**MOTOMURA, TAKAHISA;**  
**NAGAMORI, HIRONOBU;**  
**SUZAWA, KOICHI;**  
**ITO, HIROTSUGU;**  
**MORITA, TORU;**  
**KOBAYASHI, SATORU y**  
**SHINKAI, HISASHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 543 094 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de fluoreno y uso del mismo para fines médicos

**Campo técnico de la invención**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de fluoreno y al uso farmacéutico del mismo. Más particularmente, la presente invención se refiere a un compuesto para la profilaxis o tratamiento de diabetes, enfermedades cardiovasculares, hiperlactacidemia y cáncer en base a la activación de piruvato dehidrogenasa (PDH) por la inhibición de la piruvato dehidrogenasa quinasa (PDHK), y uso del mismo. Además, la presente invención se refiere a un compuesto para la profilaxis o tratamiento de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar, y uso del mismo.

**10 Antecedentes de la invención**

En el tejido, para la reacción utilizando la energía, por ejemplo, biosíntesis, transporte biológico activo, contracción muscular etc., la energía es suministrada por la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). ATP se produce por la oxidación de combustible metabólico que produce mucha energía, tal como glucosa y ácidos grasos libres. En los tejidos oxidativos al como músculos, ATP se produce en su mayoría a partir de acetil-CoA que entra en el ciclo del ácido cítrico. Acetil-CoA se produce por oxidación de la glucosa a través de la vía glucolítica o 3 oxidación del ácido graso libre. Una enzima que juega un papel fundamental en el control de la producción de acetil-CoA a partir de glucosa es PDH. PDH cataliza la oxidación de piruvato a acetil-CoA y dióxido de carbono con la reducción concomitante de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) a NADH.

20 PDH es un complejo multienzimático que consiste en tres componentes enzimáticos (E1, E2 y E3) y algunas subunidades localizadas en la matriz de las mitocondrias. E1, E2 y E3 son responsables de la descarboxilación a partir de piruvato, la producción de acetil-CoA y reducción de NAD a NADH, respectivamente. Dos clases de enzima que tienen función reguladora están asociadas al complejo. Una es PDHK, que son proteínas quinasa que tienen especificidad para PDH. El papel de la misma es inactivar la subunidad E1 $\alpha$  del complejo por fosforilación. El otro es fosfatasa PDH, que son fosfatasas de proteínas específicas que activan PDH a través de la desfosforilación de la subunidad E1 $\alpha$ . La proporción de PDH en su estado activo (desfosforilado) se determina por el equilibrio de la actividad de la quinasa y la actividad de la fosfatasa. La actividad de la quinasa es regulada por las concentraciones relativas de sustratos metabólicos. Por ejemplo, la actividad de la quinasa es activada por un aumento de las relaciones NADH/NAD, acetil-CoA/CoA o ATP/difosfato de adenosina (ADP), y es inhibida por piruvato.

30 Cuatro isoenzimas PDHK se han identificado en los tejidos de un mamífero. Particularmente, PDHK2 se expresa en una amplia gama de tejidos, incluyendo el hígado, músculos esqueléticos y tejidos adiposos implicados en el metabolismo de la glucosa. Debido a que muestra comparativamente alta sensibilidad a la activación por el aumento de NADH/NAD o acetil-CoA/CoA e inhibición por piruvato, se sugiere la participación en una regulación a corto plazo de metabolismo de la glucosa.

35 En enfermedades tal como diabetes dependiente de insulina (tipo 1) y diabetes no dependiente de insulina (tipo 2) y similares, la oxidación de lípidos se aumenta con una reducción concomitante en la utilización de la glucosa. Este es uno de los factores que causan hiperglucemia. Cuando el metabolismo oxidativo de la glucosa se reduce en diabetes tipo 1 y tipo 2 y obesidad, también se reduce la actividad de PDH. Se sugiere la participación de la reducción de la actividad de PDH en la reducción de la utilización de glucosa en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Por el contrario, la gluconeogénesis hepática es potenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2, que también forma uno de los factores que causan hiperglucemia. La actividad de PDH reducida aumenta la concentración de piruvato, que a su vez aumenta la disponibilidad de lactato como sustrato para la gluconeogénesis hepática. Esto sugiere la posible participación de la reducción de la actividad de PDH en la gluconeogénesis potenciada en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. Cuando PDH se activa por la inhibición de PDHK, se considera que la tasa de oxidación de la glucosa aumenta. Como resultado, la utilización de glucosa en el cuerpo se promueve y la gluconeogénesis hepática se suprime, por lo que se espera que la hiperglucemia en la diabetes tipo 1 y tipo 2 mejore. Otro factor que contribuye a la diabetes es el deterioro en la secreción de insulina, que es conocido por estar asociado con una reducción de la actividad de PDH en células pancreáticas  $\beta$ . También se sabe que la hiperglucemia sostenida debido a la diabetes provoca complicaciones tal como neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata y similar. La tiamina y ácido  $\alpha$ -lipoico contribuyen con la activación de PDH como coenzimas, y también, éstos o derivados de los mismos han demostrado tener un efecto prometedor en el tratamiento de complicaciones diabéticas. Por lo tanto, se espera que la activación de PDH mejore las complicaciones diabéticas.

55 Bajo condiciones de isquemia, el suministro limitado de oxígeno reduce la oxidación de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos y reduce la cantidad de ATP producido por fosforilación oxidativa en los tejidos. En ausencia de suficiente oxígeno, el nivel de ATP es mantenido por la glucólisis anaeróbica promovida. Como resultado, el ácido láctico aumenta y disminuye el pH intracelular. A pesar de que el cuerpo trata de mantener la homeostasis de iones mediante el consumo de energía, el nivel de ATE anormalmente bajo y la osmolaridad celular perturbada llevan a la muerte celular. Además, la quinasa de activación de adenosina monofosfato, activada durante la isquemia, se fosforila y por lo tanto inactiva acetil-CoA carboxilasa. Los niveles de malonil-CoA total en el tejido caen, la actividad

de carnitina palmitoiltransferasa-I es por lo tanto incrementada y la oxidación de ácidos grasos se ve favorecida por la oxidación de glucosa permitiendo el transporte de acil-CoA a la mitocondria. La oxidación de glucosa es capaz de producir más ATP por mol de oxígeno que la oxidación de ácidos grasos. En condiciones isquémicas, por lo tanto, cuando el metabolismo de energía se vuelve oxidación de glucosa dominante por la activación de PDH, se considera mejorada la capacidad de mantener el nivel de ATP. Además, debido a que la activación de PDH causa la oxidación de piruvato producido por glucólisis, y la reducción de la producción de lactato, la carga neta de protones se considera que está reducida en los tejidos isquémicos. Por consiguiente, la activación de PDH por inhibición de PDHK se espera que actúe de manera protectora en enfermedades isquémicas tal como isquemia del músculo cardiaco.

Un fármaco que activa PDH por inhibición de PDHK se considera que disminuye la producción de lactato, ya que promueve el metabolismo de piruvato. Por lo tanto, se espera que tales drogas sean útiles para el tratamiento de hiperlactacidemia tal como enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial y sepsis.

En las células cancerosas, la producción de ATP por fosforilación oxidativa en las mitocondrias disminuye, y la producción de ATP a través de la glucólisis anaeróbica en citoplasma aumenta. Se espera que la activación de PDH por inhibición de PDHK promueva la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, que inducirá la apoptosis de las células cancerosas. Por lo tanto, el mecanismo es útil para el tratamiento de enfermedades de cáncer. La hipertensión pulmonar se caracteriza por presión arterial alta causada por el estrechamiento parcial de la arteria pulmonar debido a la proliferación de células promovida en el mismo. En hipertensión pulmonar, por lo tanto, se espera que la activación de PDH en la célula de la arteria pulmonar promueva la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, e induzca la apoptosis de las células de la arteria pulmonar. Por lo tanto, el mecanismo es útil para el tratamiento de hipertensión pulmonar.

Se ha demostrado que el ácido dicloroacético, que es un fármaco que tiene una acción de activación de PDH, proporciona efectos prometedores para la mejora de la hiperglucemia, tratamiento de isquemia de miocardio, tratamiento de hiperlactacidemia y tratamiento de enfermedades de cáncer. Por otra parte, se ha demostrado la utilidad del ácido dicloroacético para el tratamiento de isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar.

A partir de los hallazgos anteriores, un inhibidor de PDHK es considerado útil para el tratamiento o profilaxis de enfermedades relacionadas con trastorno en la utilización de glucosa, por ejemplo, diabetes (por ejemplo, tipo 1 diabetes, diabetes tipo 2, etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia y hiperlactacidemia. Además, un inhibidor de PDHK es considerado útil para el tratamiento o profilaxis de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.). Además, un inhibidor de PDHK es considerado útil para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por suministro de sustrato de energía limitada a los tejidos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, dislipidemia y aterosclerosis. Adicionalmente, un inhibidor de PDHK es considerado útil para el tratamiento o profilaxis de isquemia cerebral o apoplejía cerebral. Además, un inhibidor de PDHK es considerado útil para el tratamiento o profilaxis de enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer y similar. También, es considerado útil para el tratamiento o profilaxis de hipertensión pulmonar.

### **[Compendio de la invención]**

#### **Problemas que deben ser resueltos por la invención**

La presente invención tiene por objeto proporcionar un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer, a saber, un inhibidor de PDHK y similar. Además, la presente invención tiene por objeto proporcionar un inhibidor de PDHK también útil como un agente para la profilaxis o tratamiento de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar, y similar.

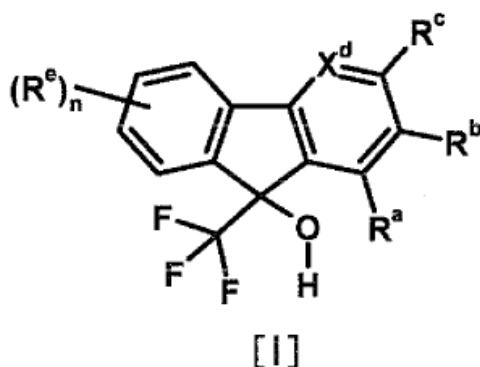
#### **Medios para resolver los problemas**

Los presente inventores han conducido estudios intensivos en un intento por desarrollar un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial, cáncer, complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar, que se basa en una acción inhibitoria de PDHK y descubrieron un compuesto de fluoreno que tiene una acción inhibitoria de PDHK, y se completo la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

55

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.



donde,

5 R<sup>a</sup> es

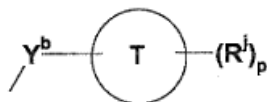
- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un átomo de halógeno;

R<sup>b</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- 10 (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo A,
- (4) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 15 (5) un grupo alquínico C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (6) un grupo ciano,
- (7) -C(=O)-R<sup>b1</sup> donde R<sup>b1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 20 (8) -C(=O)-OR<sup>b2</sup> donde R<sup>b2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (9) -C(=O)-NR<sup>b3</sup>R<sup>b4</sup> donde R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 25 (10) -C(=O)-NR<sup>b5</sup>-OR<sup>b6</sup> donde R<sup>b5</sup> y R<sup>b6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (11) -OR<sup>b7</sup> donde R<sup>b7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 30 (12) -NR<sup>b8</sup>R<sup>b9</sup> donde R<sup>b8</sup> y R<sup>b9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (13) -NR<sup>b10</sup>-C(=O)-R<sup>b11</sup> donde R<sup>b10</sup> y R<sup>b11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 35 (14) -NR<sup>b12</sup>-C(=O)-OR<sup>b13</sup> donde R<sup>b12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y  $R^{b13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

- 5 (15)  $-O-C(=O)-NR^{b14}R^{b15}$  donde  $R^{b14}$  y  $R^{b15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o (16) un grupo representado por la siguiente fórmula:



donde

$Y^b$  es

- 10 (i) un enlace simple,  
 (ii) un alquileo  $C_{1-6}$ ,  
 (iii) un alquenileno  $C_{2-6}$ ,  
 (iv)  $-O-(CH_2)_{n1}-$  donde  $n1$  es un número entero de 0, o 1 a 4,  
 (v)  $-O-(CH_2)_{n2}-C(O)-$  donde  $n2$  es un número entero de 0, o 1 a 4,  
 15 (vi)  $-C(=O)-$ , o  
 (vii)  $-NR^{b16}-$  donde  $R^{b16}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B;

anillo T es

- (i) Un grupo arilo  $C_{6-10}$ ,  
 20 (ii) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,  
 (iii) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$ ,  
 (iv) un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo, o  
 25 (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo,

$R^j$  son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del siguiente grupo D, y  $p$  es un número entero de 0, o 1 a 4;

30  $R^c$  es

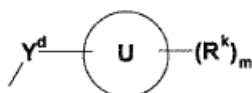
- (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un átomo de halógeno,  
 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (4)  $-C(=O)-OR^{c1}$  donde  $R^{c1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 35 (5)  $-OR^{c2}$  donde  $R^{c2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,  
 (6)  $-NR^{c3}R^{c4}$  donde  $R^{c3}$  y  $R^{c4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o  
 (7)  $-NR^{c3}-C(=O)-R^{c6}$  donde  $R^{c5}$  y  $R^{c6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ;

40  $X^d$  es

- (1) un átomo de nitrógeno, o  
 (2) C-R<sup>d</sup>

donde R<sup>d</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 5 (ii) un átomo de halógeno,  
 (iii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo A,  
 (iv) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,  
 10 (v) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,  
 (vi) un grupo ciano,  
 (vii)-C(=O)-R<sup>d1</sup> donde R<sup>d1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 15 (viii) -C(=O)-OR<sup>d2</sup> donde R<sup>d2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 (ix) -C(=O)-NR<sup>d3</sup>R<sup>d4</sup> donde R<sup>d3</sup> y R<sup>d4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 20 (x) -C(=O)-NR<sup>d5</sup>-OR<sup>d6</sup> donde R<sup>d5</sup> y R<sup>d6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 (xi) =OR<sup>d7</sup> donde R<sup>d7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 25 (xii)-NR<sup>d8</sup>R<sup>d9</sup> donde R<sup>d8</sup> y R<sup>d9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 (xiii) -NR<sup>d10</sup>-C(=O)-R<sup>d11</sup> donde R<sup>d10</sup> y R<sup>d11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 30 (xiv) -NR<sup>d12</sup>-C(=O)-OR<sup>d13</sup> donde R<sup>d12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y R<sup>d13</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o  
 35 (xv) un grupo representado por la siguiente fórmula:



donde

Y<sup>d</sup> es

- (I) un enlace simple, o  
 40 (II) -C(=O)-,

anillo U es

- (I) Un grupo arilo C<sub>6-10</sub>,

(II) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,

(III) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub>,

(IV) un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo, o

(V) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo,

R<sup>k</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del siguiente grupo D, y m es un número entero de 0, o 1 a 4;

R<sup>e</sup> son iguales o diferentes y cada uno es,

(1) un átomo de halógeno, o

(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C; y

n es un número entero de 0, o 1 a 3,

siempre y cuando X<sup>d</sup> es C-R<sup>d</sup>, y R<sup>d</sup> es un átomo de hidrógeno, al menos uno de R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>d</sup> no es un átomo de hidrógeno.

El grupo A se selecciona del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo ciano,

(c) -C(=O)-R<sup>A1</sup> donde R<sup>A1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(d) -C(=O)-OR<sup>A2</sup> donde R<sup>A2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B,

(e) -C(=O)-NR<sup>A3</sup>R<sup>A4</sup> donde R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(f) -C(=O)-NR<sup>A5</sup>-OR<sup>A6</sup> donde R<sup>A5</sup> y R<sup>A6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(g) -OR<sup>A7</sup> donde R<sup>A7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(h) -NR<sup>A8</sup>R<sup>A9</sup> donde R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(i) -NR<sup>A10</sup>-C(=O)-R<sup>A11</sup> donde R<sup>A10</sup> y R<sup>A11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(j) -NR<sup>A12</sup>-C(=O)-OR<sup>A13</sup> donde R<sup>A12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo B, y R<sup>A13</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(k) -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>A14</sup> donde R<sup>A14</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(l) -S(=O)<sub>2</sub>-OR<sup>A15</sup> donde R<sup>A15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y

(m) -Si-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-

El grupo B se selecciona del grupo que consiste en

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,
- 5 (c)  $-C(=O)-R^{B1}$  donde  $R^{B1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (d)  $-C(=O)-OR^{B2}$  donde  $R^{B2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 10 (e)  $-C(=O)-NR^{B3}R^{B4}$  donde  $R^{B3}$  y  $R^{B4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (f)  $-C(=O)-NR^{B5}-OR^{B6}$  donde  $R^{B5}$  y  $R^{B6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 15 (g)  $-OR^{B7}$  donde  $R^{B7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (h)  $-NR^{B8}R^{B9}$  donde  $R^{B8}$  y  $R^{B9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 20 (i)  $-NR^{B10}-C(=O)-R^{B11}$  donde  $R^{B10}$  y  $R^{B11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (j)  $-NR^{B12}-S(=O)_2-R^{B13}$  donde  $R^{B12}$  y  $R^{B13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 25 (k)  $-NR^{B14}-C(=O)-OR^{B15}$  donde  $R^{B14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C, y  $R^{B15}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 30 (l)  $-S(=O)_2-R^{B16}$  donde  $R^{B16}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C, y
- (m)  $-S(=O)_2-OR^{B17}$  donde  $R^{B17}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C.

El grupo C se selecciona del grupo que consiste en

- 35 (a) un átomo de halógeno,
- (b)  $-C(=O)-R^{c1}$  donde  $R^{c1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 átomo de halógenos,
- (c)  $-C(=O)-OR^{c2}$  donde  $R^{c2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y
- (d)  $-OR^{c3}$  donde  $R^{c3}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

El grupo D se selecciona del grupo que consiste en

- 40 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo
- (c) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 45 (d) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,



- (e) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (f) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 grupos alquilo  $C_{1-6}$  (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- (g) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (h) un grupo cicloalquilo puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (i) un grupo ciano,
- (j)  $-C(=O)R^{D1}$  donde  $R^{D1}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E, o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F (el grupo heterocíclico no aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- (k)  $-C(=O)-OR^{D2}$  donde  $R^{D2}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (l)  $-C(=O)-NR^{D3}R^{D4}$  donde  $R^{D3}$  y  $R^{D4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (m)  $-C(=O)-NR^{D5}-OR^{D6}$  donde  $R^{D5}$  y  $R^{D6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (n)  $-OR^{D7}$  donde  $R^{D7}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (o)  $-NR^{D8}R^{D9}$  donde  $R^{D8}$  y  $R^{D9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (p)  $-NR^{D10}-C(=O)-R^{D11}$  donde  $R^{D10}$  y  $R^{D11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (q)  $-NR^{D12}-C(=O)-OR^{D13}$  donde  $R^{D12}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E, y  $R^{D13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (r)  $-S(=O)_2-R^{D14}$  donde  $R^{D14}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E, y
- (s)  $-S(=O)_2-OR^{D15}$  donde  $R^{D15}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E.

El grupo E se selecciona del grupo que consiste en

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,
- (c)  $-C(=O)-R^{E1}$  donde  $R^{E1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (d)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (e)  $-C(=O)-NR^{E3}R^{E4}$  donde  $R^{E3}$  y  $R^{E4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del

siguiente grupo F,

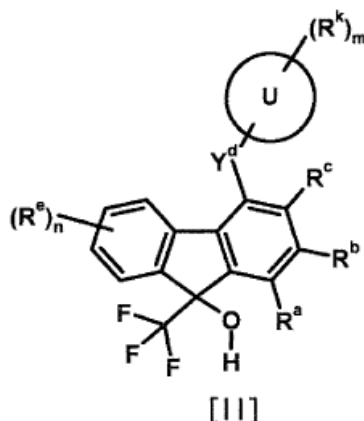
- (f)  $-C(=O)-NR^{E5}-OR^{E6}$  donde  $R^{E5}$  y  $R^{E6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 5 (g)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (h)  $-NR^{E8}R^{E9}$  donde  $R^{E8}$  y  $R^{E9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 10 (i)  $-NR^{E10}-C(=O)-R^{E11}$  donde  $R^{E10}$  y  $R^{E11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (j)  $-NR^{E12}-C(=O)-OR^{E13}$  donde  $R^{E12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y  $R^{E13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 15 (k)  $-S(=O)_2-R^{E14}$  donde  $R^{E14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (l)  $-S(=O)_2-OR^{E15}$  donde  $R^{E15}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y
- 20 (m)  $-NR^{E16}-S(=O)_2-R^{E17}$  donde  $R^{E16}$  y  $R^{E17}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

Group F se selecciona del grupo que consiste en

- 25 (a)  $-(CH_2)_{nF1}-C(=O)-OR^{F1}$  donde  $R^{F1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y  $nF1$  es un número entero de 0, o 1 a 4, y
- (b)  $-(CH_2)_{nF2}-OR^{F2}$  donde  $R^{F2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y  $nF2$  es un número entero de 0, o 1 a 4.

[2] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, donde  $X^d$  es  $C-R^d$  donde  $R^d$  es como se define en el punto [1] mencionado más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

- 30 [3] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba o [2], que está representado por la siguiente fórmula [II], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

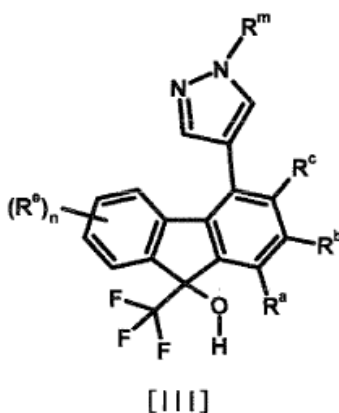


donde cada símbolo es como se define en el punto [1] mencionado más arriba.

- 35 [4] El compuesto del punto [3] mencionado más arriba, donde el anillo U es un grupo heterocíclico aromático monocíclico, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[5] El compuesto del punto [3] mencionado más arriba, donde  $Y^d$  es un enlace simple, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[6] El compuesto del punto [4] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula [III], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.



donde

5  $R^m$  es

- (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 10 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (4) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 15 (5) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 grupos alquilo  $C_{1-6}$  (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- (6) un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o
- 20 (7) un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y otros símbolos son como se define en el punto [1] mencionado más arriba.

[7] El compuesto del punto [6] mencionado más arriba, donde  $R^m$  es

- 25 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E',
- (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 30 (4) un cicloalquilo puente  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o
- (5) un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y el grupo E' se selecciona del grupo que consiste en
  - (a) un átomo de halógeno,
  - 35 (b) un grupo ciano,

(c)  $-C(=O)-R^{E1}$  donde  $R^{E1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(d)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

5 (e)  $-C(=O)-NR^{E3}R^{E4}$  donde  $R^{E3}$  y  $R^{E4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

10 (f)  $-C(=O)-NR^{E5}-OR^{E6}$  donde  $R^{E5}$  y  $R^{E6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(g)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

15 (h)  $-NR^{E8}R^{E9}$  donde  $R^{E8}$  y  $R^{E9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(i)  $-NR^{E10}-C(=O)-R^{E11}$  donde  $R^{E10}$  y  $R^{E11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

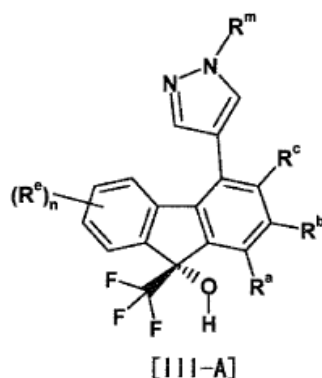
20 (j)  $-NR^{E12}-C(=O)-OR^{E13}$  donde  $R^{E12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y  $R^{E13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(k)  $-S(=O)_2-R^{E14}$  donde  $R^{E14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y

25 (l)  $-S(=O)_2-OR^{E15}$  donde  $R^{E15}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[8] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula [III-A], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.



30 donde cada símbolo es como se define en el punto [7] mencionado más arriba.

[9] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, donde  $R^c$  es un átomo de hidrógeno, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[10] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, donde  $R^b$  es

- 35 (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un átomo de halógeno,  
 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A,

- (4) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
- (5) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
- 5 (6) un grupo ciano,
- (7)  $-C(=O)-R^{b1}$  donde  $R^{b1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (8)  $-C(=O)-OR^{b2}$  donde  $R^{b2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 10 (9)  $-C(=O)-NR^{b3}R^{b4}$  donde  $R^{b3}$  y  $R^{b4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (10)  $-C(=O)-NR^{b5}-OR^{b6}$  donde  $R^{b5}$  y  $R^{b6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 15 (11)  $-OR^{b7}$  donde  $R^{b7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (12)  $-NR^{b8}R^{b9}$  donde  $R^{b8}$  y  $R^{b9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 20 (13)  $-NR^{b10}-C(=O)-R^{b11}$  donde  $R^{b10}$  y  $R^{b11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (14)  $-NR^{b12}-C(=O)-OR^{b13}$  donde  $R^{b12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, y  $R^{b13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, o
- 25 (15)  $-O-C(=O)-NR^{b14}R^{b15}$  donde  $R^{b14}$  y  $R^{b15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 30 o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.
- [11] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, donde  $R^a$  es un átomo de hidrógeno, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.
- [12] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, donde n es 0, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.
- 35 [13] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, donde  $R^m$  es
- (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de
- (i)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 40 (ii)  $-C(=O)-NR^{E3}R^{E4}$  donde  $R^{E3}$  y  $R^{E4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (iii)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-5}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y
- 45 (iv)  $-NR^{E12}-C(=O)-R^{E13}$  donde  $R^{E12}$  y  $R^{E13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

(3) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[14] El compuesto del punto [7] mencionado más arriba, donde R<sup>m</sup> es

5 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

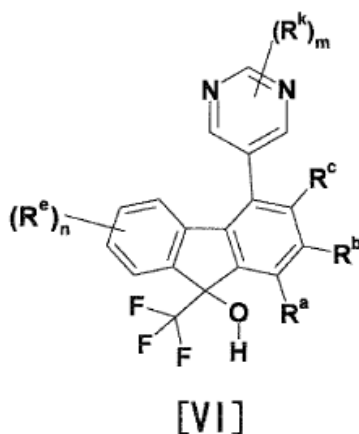
(i) -C(=O)-OR<sup>E2</sup> donde R<sup>E2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

(ii) -OR<sup>E7</sup> donde R<sup>E7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

10 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

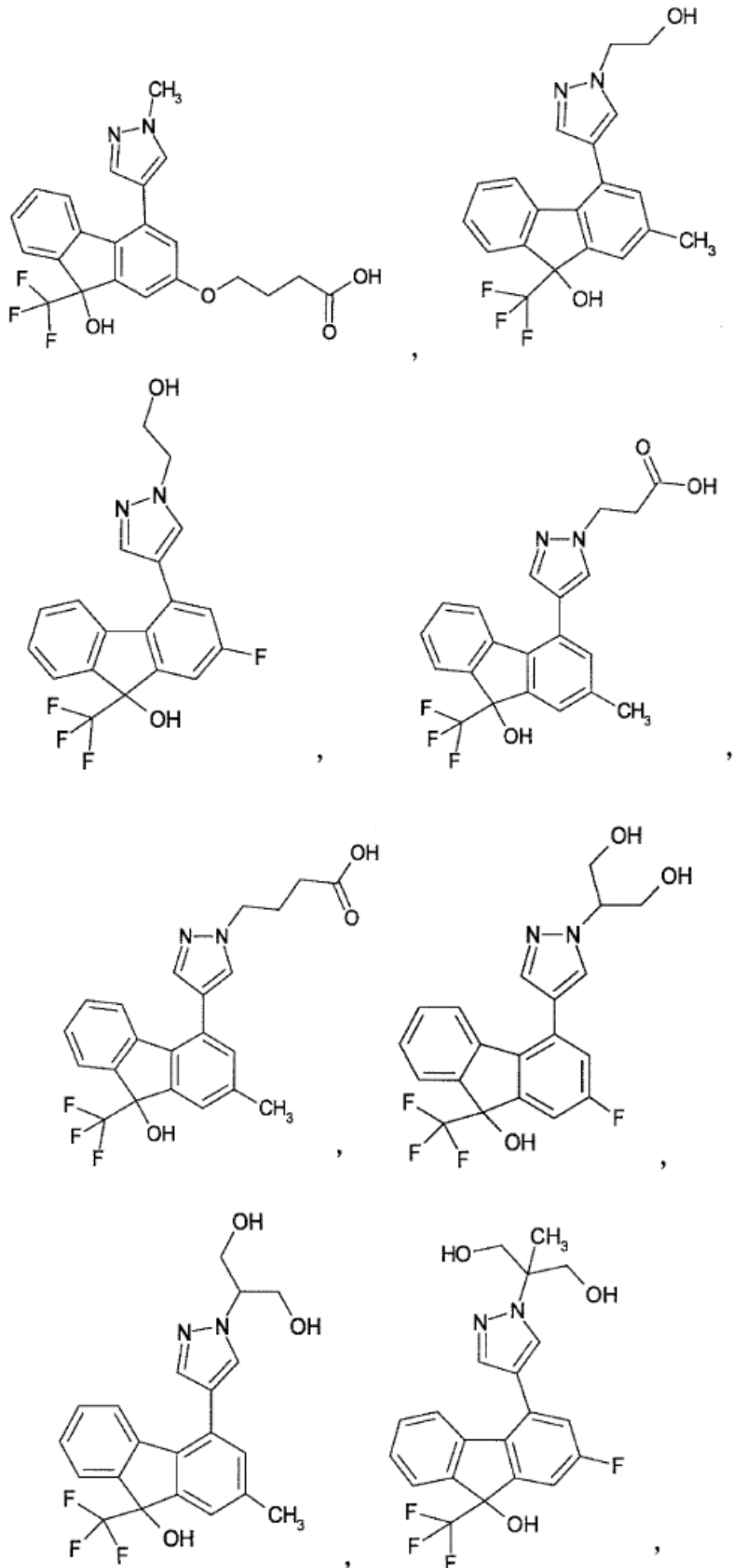
(3) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

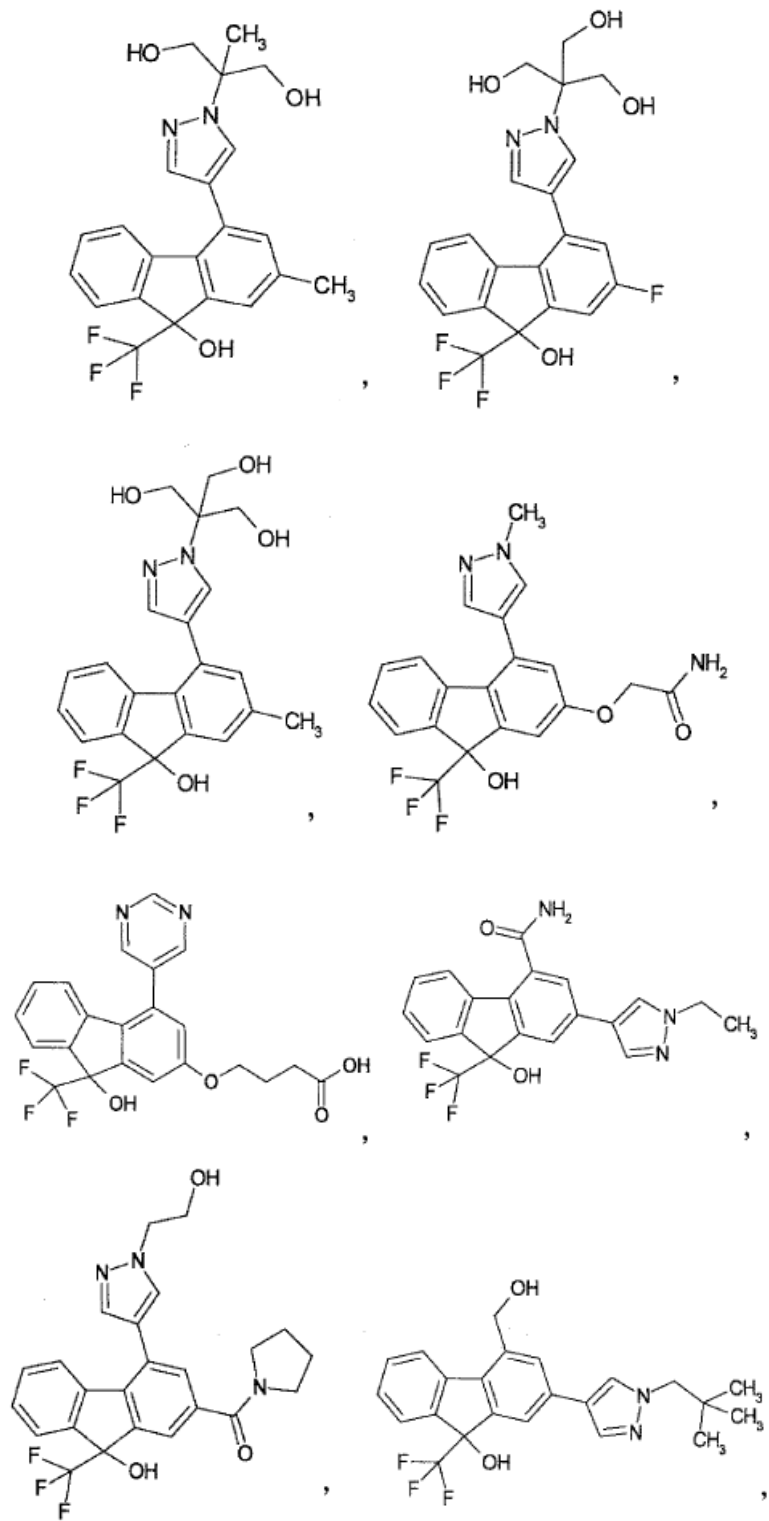
15 [15] El compuesto del punto [4] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula [VI], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.



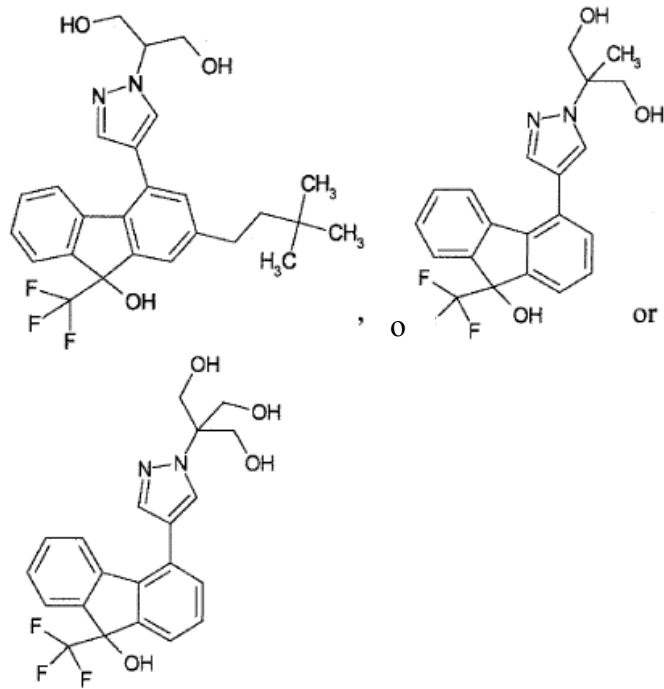
donde cada símbolo es como se define en el punto [4] mencionado más arriba.

[16] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

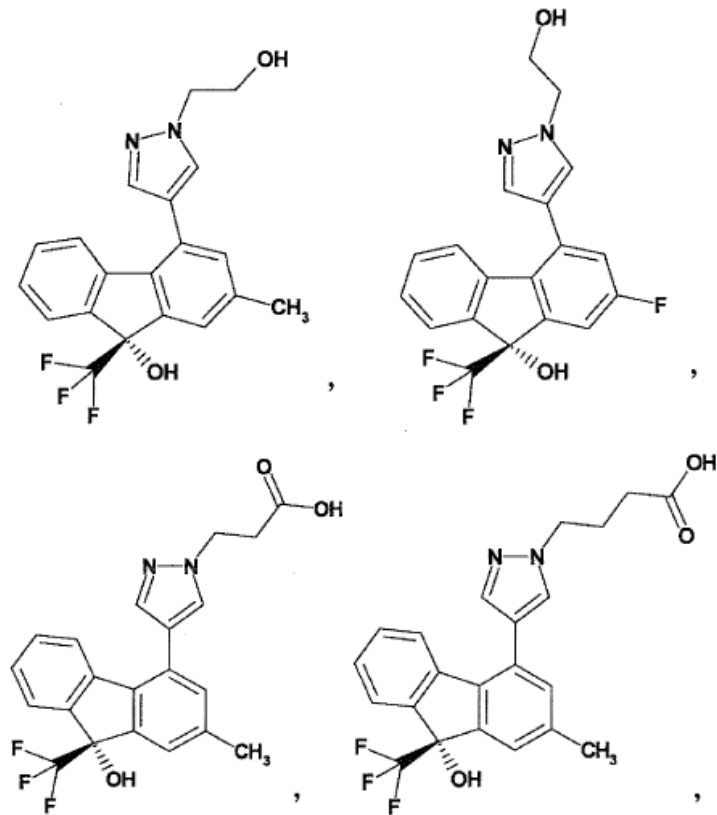


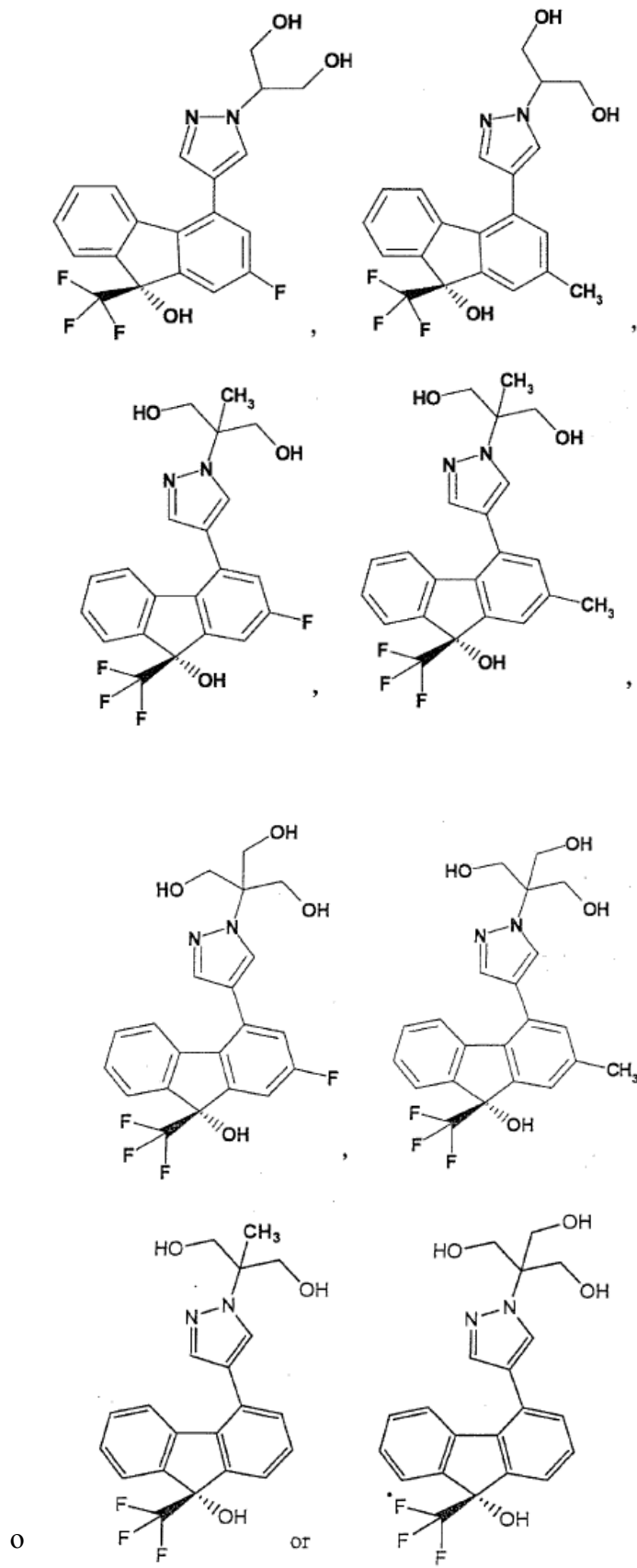




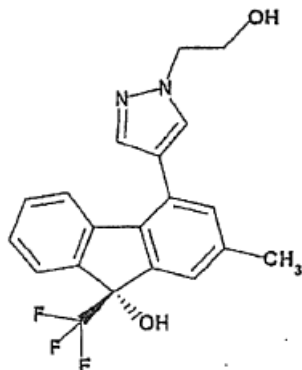


[17] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

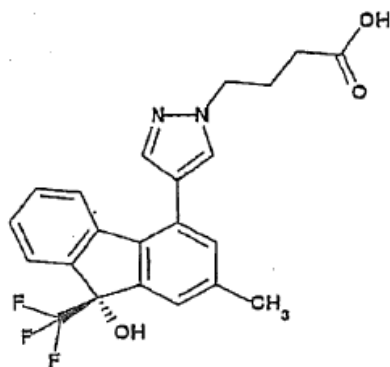




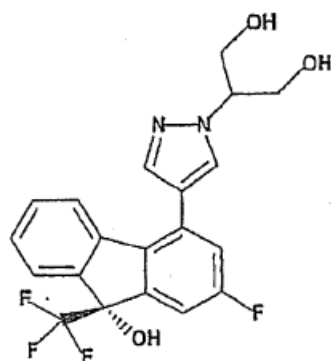
[18] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



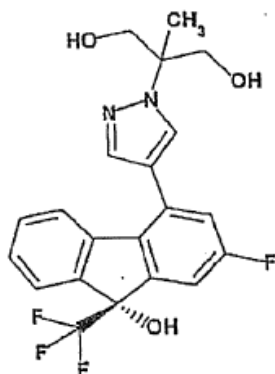
5 [19] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



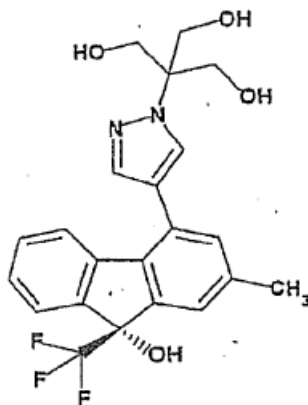
[20] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



[21] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



5 [22] El compuesto del punto [1] mencionado más arriba, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



[23] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

10 [24] Un inhibidor de PDHK que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[25] Un inhibidor de PDHK2 que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

15 [26] Un agente reductor del nivel de glucosa en sangre que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

[27] Un agente reductor del nivel de lactato que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

20 [28] Un agente para su uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer, que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o solvato del mismo.

25 [29] El compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la reducción del nivel de glucosa en sangre en un mamífero.

[30] El compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable

para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la reducción de nivel de lactato en un mamífero.

5 [31] El compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer en un mamífero.

10 [32] Uso del compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un agente reductor del nivel de glucosa en sangre.

[33] Uso del compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un agente reductor del nivel de lactato.

15 [34] Uso del compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un agente para el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer.

25 [35] Un kit comercial que comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, y (b) un material escrito que establezca que la composición farmacéutica puede o podría ser utilizada para el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer.

30 [36] Un envase comercial comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera del punto [1] al punto [22] mencionados más arriba, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, y (b) un material escrito que establezca que la composición farmacéutica puede o podría ser utilizada para el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer.

### Efecto de la invención

40 Debido a que el compuesto de fluoreno de la presente invención inhibe efectivamente la actividad de PDHK, y además, tiene propiedades preferentes como fármaco tal como estabilidad química y similar, el mismo es efectivo como un agente para la profilaxis o tratamiento de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer y similar. Además, el compuesto de fluoreno de la presente invención también es efectivo

45 como un agente para la profilaxis o tratamiento de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar.

### [Realización de la invención]

La presente invención se explica en detalle a continuación.

Las definiciones de los términos utilizados en la presente especificación son los siguientes.

50 "Opcionalmente sustituido" incluye que están sustituidos en posición/es sustituible/s de un grupo diana y que no está sustituido. Aquí, el "sustituido" significa que todas las posiciones sustituibles de un grupo diana son ocupadas por átomos de hidrógenos

Por ejemplo, un "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A" significa que la/s posición/es sustituible/s de un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> está/n sustituida/s por

55 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A, y no está/n sustituidas.

Los ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similar.

5 El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado de cadena ramificada o cadena lineal que tiene 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo y similar. Son preferentes un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo y similar.

15 El "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" significa un grupo hidrocarburo insaturado de cadena ramificada o lineal que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo vinilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo alilo, un grupo metilpropenilo (grupo 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, etc.) un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo metilbutenilo (grupo 1-metil-1-butenilo, un grupo 2-metil-1-butenilo, un grupo 3-metil-1-butenilo, etc.), un grupo pentenilo, un grupo metilpentenilo, un grupo hexenilo y similares. Los preferidos son un grupo vinilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo 1-propenilo, y un grupo metilpropenilo y similar.

20 El "grupo alquino C<sub>2-6</sub>" significa un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces triples. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo etinilo, un grupo propinilo (grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo), un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexenilo y similares. Los preferidos son un grupo etinilo, y un grupo 1-propinilo y similar.

El "alquileo C<sub>1-6</sub>" significa un grupo divalente derivado del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" mencionado más arriba. Los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno y similar. Son preferentes metileno, etileno, trimetileno y similar.

25 El "alquilenilo C<sub>2-6</sub>" significa un grupo divalente derivado del "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" mencionado más arriba. Los ejemplos del mismo incluyen vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno, hexenileno y similar. Los preferidos son vinileno y similar.

El "grupo arilo C<sub>6-10</sub>" significa un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo o un grupo 1-naftilo, un grupo 2-naftilo y similar. Es preferente un grupo fenilo

30 El "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado monociclo que tiene 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo y similar. Particularmente, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, etc.) es preferible.

35 El "grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub>" significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico con puente que tiene 5 a 10 átomos de carbono.

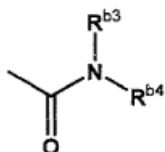
Los ejemplos del mismo incluyen un grupo biciclopentanilo, un grupo biciclohexilo, un grupo bicicloheptilo, un grupo tricicloheptilo, un grupo biciclooctilo, un grupo adamantilo y similares. Particularmente, un grupo adamantilo es preferible.

40 El "grupo heterocíclico aromático monocíclico" significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico, que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxadiazolilo, (grupo 1,2,5-oxadiazolilo, grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo), un grupo tiadiazolilo (grupo 1,2,5-tiadiazolilo, grupo 1,3,4-tiadiazolilo, grupo 1,2,4-tiadiazolilo), un grupo triazolilo (grupo 1,2,3-triazolilo, grupo 1,2,4-triazolilo), un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazinilo y similar. Son preferentes un grupo tienilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo oxadiazolilo (grupo 1,3,4-oxadiazolilo, grupo 1,2,4-oxadiazolilo), un grupo triazolilo (grupo 1,2,4-triazolilo), un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo y similar.

50 El "grupo heterocíclico no aromático monocíclico" significa un grupo heterocíclico parcialmente insaturado o saturado monocíclico, que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo. Los ejemplos del mismo incluyen un grupo oxiranilo, un grupo tioranilo, un grupo aziridinilo, un grupo azetidino, un grupo oxetanilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo pirrolidino (grupo 1-pirrolidinilo), un grupo tetrahidrofurano, un grupo tetrahidrotienilo, un grupo oxazolinilo, un grupo oxazolidilo, un grupo isoxazolinilo, un grupo isoxazolidinilo, un grupo tiazolinilo, un grupo tiazolidinilo, un grupo isotiazolinilo, un grupo isotiazolidinilo, un grupo imidazolinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo pirazolinilo, un grupo pirazolidinilo, un grupo piperidinilo, un grupo piperidino (grupo 1-piperidinilo), un grupo

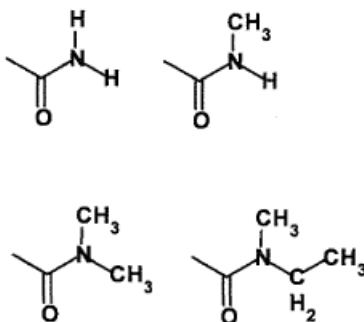
morfolinilo, un grupo morfolino (grupo 4-morfolinilo), un grupo tiomorfolinilo, un grupo tiomorfolino (grupo 4-thiomorfolinilo), un grupo piperazinilo, un grupo piperazino (grupo 1-piperazinilo), un grupo hexahidro-1,3-oxazinilo y similar. El grupo puede tener 1 o 2 grupos oxo. Además, cuando el grupo contiene un átomo de azufre como un heteroátomo, el átomo de azufre puede ser mono o dióxido.

- 5 Particularmente, un grupo aziridinilo, un grupo azetidínilo, un grupo pirrolidinilo, un grupo 2-oxopirrolidinilo, un grupo 2-oxopirrolidino, un grupo oxazolidinilo, un grupo 2-oxooxazolidinilo, un grupo isotiazolidinilo, un grupo 1,1-dioxoisotiazolidinilo, un grupo imidazolidinilo, un grupo 2-oxoimidazolidinilo, un grupo 2-oxopiperidinilo, un grupo 2-oxopiperidino, un grupo morfolinilo, un grupo morfolino, un grupo 2-oxomorfolino, un grupo piperazinilo, un grupo piperazino, un grupo 2-oxopiperazino, un grupo hexahidro-2-oxo-1,3-oxazinilo y similar son preferentes.
- 10 El  $-C(=O)-NR^{b3}R^{b4}$  donde  $R^{b3}$  y  $R^{b4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B" en la especificación está representado por la siguiente fórmula

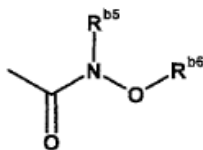


- 15 donde  $R^{b3}$  y  $R^{b4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B.

Los ejemplos específicos del mismo incluyen

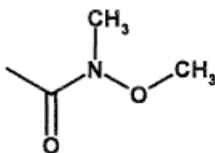


- 20 Además, el  $-C(=O)-NR^{b5}-OR^{b6}$  donde  $R^{b5}$  y  $R^{b6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B" está representado por la siguiente fórmula



donde  $R^{b5}$  y  $R^{b6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B.

Los ejemplos específicos del mismo incluyen



- 25 La realización preferente de cada grupo del compuesto representado por la fórmula [I] (de aquí en adelante a veces abreviado como compuesto [I]) se explica a continuación.

R<sup>a</sup>

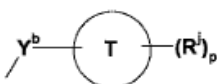
R<sup>a</sup> es (1) un átomo de hidrógeno, o (2) un átomo de halógeno, preferentemente, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente, un átomo de hidrógeno.

R<sup>b</sup>

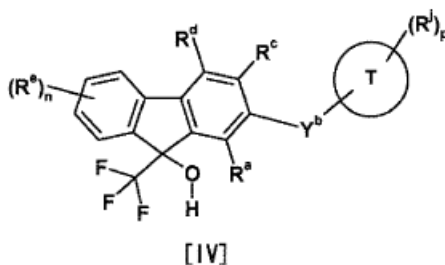
5 Las realizaciones preferentes de R<sup>b</sup> se clasifican en el siguiente tipo A y tipo B.

[tipo A]

Un tipo donde R<sup>b</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula:



10 donde cada símbolo es como se define más arriba. Cuando X<sup>d</sup> es C-R<sup>d</sup>, el compuesto [I] está representado por la fórmula [IV]



[tipo B]

Un tipo donde R<sup>b</sup> es

- 15 (1) un átomo de hidrógeno,  
 (2) un átomo de halógeno,  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A,  
 (4) un grupo alqueno C<sub>2-5</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,  
 20 (5) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,  
 (6) un grupo ciano,  
 (7) -C(=O)-R<sup>b1</sup> donde R<sup>b1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,  
 25 (8) -C(=O)-OR<sup>b2</sup> donde R<sup>b2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,  
 (9) -C(=O)-NR<sup>b3</sup>R<sup>b4</sup> donde R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,  
 30 (10) -C(=O)-NR<sup>b5</sup>-OR<sup>b6</sup> donde R<sup>b5</sup> y R<sup>b6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,  
 (11) -OR<sup>b7</sup> donde R<sup>b7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,  
 35 (12) -NR<sup>b8</sup>R<sup>b9</sup> donde R<sup>b8</sup> y R<sup>b9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del



grupo B,

(13)  $-\text{NR}^{\text{b}10}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{b}11}$  donde  $\text{R}^{\text{b}10}$  y  $\text{R}^{\text{b}11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

5 (14)  $-\text{NR}^{\text{b}12}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{\text{b}13}$  donde  $\text{R}^{\text{b}12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, y  $\text{R}^{\text{b}13}$  es un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, o

10 (15)  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{b}14}\text{R}^{\text{b}15}$  donde  $\text{R}^{\text{b}14}$  y  $\text{R}^{\text{b}15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B.

Las realizaciones preferentes del tipo A y tipo B se explican a continuación.

[tipo A]

Como  $\text{Y}^{\text{b}}$ , es preferente

- (i) un enlace simple,
- 15 (ii) un alquileo  $\text{C}_{1-3}$  (particularmente, metileno, trimetileno),
- (iii) un alquenileno  $\text{C}_{2-3}$  (particularmente, vinileno),
- (iv)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}-$  donde  $\text{n}1$  es un número entero de 0, o 1 a 4 (particularmente, 0, o 1 a 3),
- (v)  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{\text{n}2}-\text{C}(=\text{O})-$  donde  $\text{n}2$  es un número entero de 0, o 1 a 4 (particularmente, 1),
- (vi)  $-\text{C}(=\text{O})-$ , o
- 20 (vii)  $-\text{NR}^{\text{b}16}-$  donde  $\text{R}^{\text{b}16}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo);

más preferentemente, un enlace simple,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$ , o  $-\text{C}(=\text{O})-$ .

Como anillo T, es preferente

- (i) un grupo arilo  $\text{C}_{6-10}$ ,
- 25 (ii) un grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$ ,
- (iii) un grupo cicloalquilo con puente  $\text{C}_{5-10}$ ,
- (iv) un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y 5 o 6 átomos que constituyen el anillo, o
- 30 (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y 3 o 6 átomos que constituyen el anillo;

es más preferente

- (i) un grupo fenilo o,
- 35 (ii) un grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$  (particularmente, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo),
- (iii) un grupo adamantilo,
- (iv) un grupo heterocíclico aromático monocíclico seleccionado de un grupo tiazolilo, un grupo piridilo, un grupo tienilo, un grupo oxazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo tetrazolilo, y un grupo pirimidinilo, o
- 40 (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico seleccionado de un grupo piperadino, un grupo pirrolidino, un grupo azetidino, un grupo aziridinilo, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo 2-oxopirrolidino, un grupo 2-oxopiperidino, un grupo 2-oxopirrolidin-5-ilo, un grupo 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, un grupo 3-oxomorfolino, un grupo 1,1-dioxoisotiazolidinilo, un grupo 2-oxoimidazolidinilo y un grupo hexahidro-2-oxo-1,3-oxazinilo.
- 45

R<sup>j</sup> es preferentemente,

- (1) un átomo de halógeno,
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- 5 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (4) un grupo ciano,
- (5) -C(=O)-R<sup>D1</sup> donde R<sup>D1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E, o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (el grupo heterocíclico no aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- 10 (6) -C(=O)-OR<sup>D2</sup> donde R<sup>D2</sup> es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- (7) -C(=O)-NR<sup>D3</sup>R<sup>D4</sup> donde R<sup>D3</sup> y R<sup>D4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- (8) -OR<sup>D7</sup> donde R<sup>D7</sup> es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- 20 (9) -NR<sup>D8</sup>R<sup>D9</sup> donde R<sup>D8</sup> y R<sup>D9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E, o
- (10) -NR<sup>D10</sup>-C(-)-R<sup>D11</sup> donde R<sup>D10</sup> y R<sup>D11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- 25

más preferentemente,

- (1) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo metoximetoxi, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo),
- 30 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (particularmente, un grupo ciclohexilmetilo),
- (4) un grupo ciano,
- (5) -C(=O)-R<sup>D1</sup> donde R<sup>D1</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo), o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo (particularmente, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo 4-hidroxi-piperidino, un grupo 3-hidroxi-pirrolidino),
- 40 (6) -C(=O)-OR<sup>D2</sup> donde R<sup>D2</sup> es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo),
- (7) -C(=O)-NR<sup>D3</sup>R<sup>D4</sup> donde R<sup>D3</sup> y R<sup>D4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo),
- 45 (8) -OR<sup>D7</sup> donde R<sup>D7</sup> es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo R (particularmente, un grupo metoxi, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo),
- (9) -NR<sup>D8</sup>R<sup>D9</sup> donde R<sup>D8</sup> y R<sup>D9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo), o
- 50

(10)  $-NR^{D10}-C(=O)-R^{D11}$  donde  $R^{D10}$  y  $R^{D11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo).

Los ejemplos específicamente preferentes de  $R^a$  incluyen

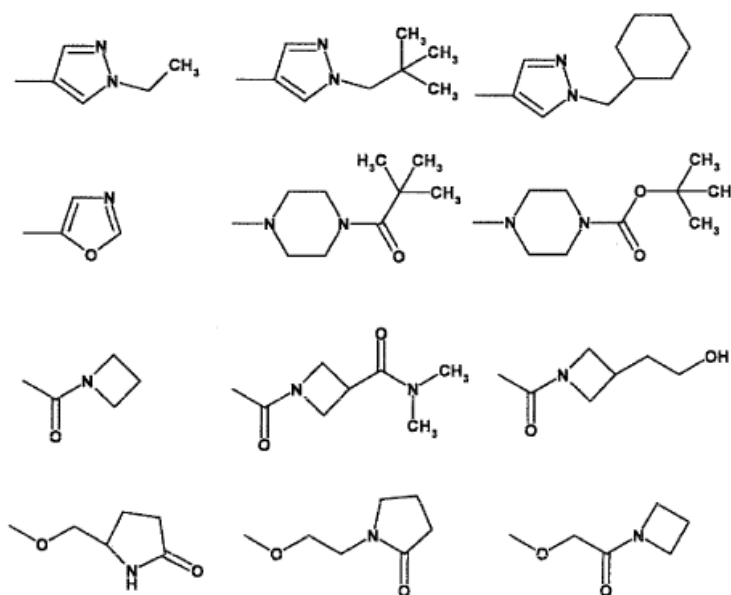
5 un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxio-2-metilpropilo, un grupo carboximetilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo ciclohexilmetilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo 2,2-dimetilpropionilo, un grupo pirrolidinocarbonilo, un grupo piperidinocarbonilo, un grupo 4-hidroxipiperidinocarbonilo, un grupo 3-hidroxipirrolidinocarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo 2-metoxietoxi, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo carboximetoxi, un grupo metoxicarbonilmetoxi, un grupo carbamoilmetoxi, un grupo metilcarbamoilmetoxi, un grupo dimetilcarbamoilmetoxi, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo acetilamino, un grupo N-metil-N-acetilamino, un grupo 2-(metoximetoxi)etilo y similar.

p es un número entero de 0, o 1 a 4, preferentemente, un número entero de 0, o 1 a 3.

En el tipo A, los ejemplos específicamente preferentes de  $R^b$  incluyen un grupo fenilo o, un grupo 2-fluorofenilo o, un grupo 3-fluorofenilo o, un grupo 4-fluorofenilo o, un grupo 2-clorofenilo o, un grupo 3-clorofenilo o, un grupo 4-clorofenilo o, un grupo 3,3-diclorofenilo o, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 2-(hidroximetil)fenilo, un grupo 4-(hidroximetil)fenilo, un grupo 4-hidroxifenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxicarbonilfenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3-cloro-4-metoxifenilo, un grupo 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilo, un grupo 2-carboxifenilo, un grupo 3-carboxifenilo, un grupo 4-carboxifenilo, un grupo 2-etoxicarbonilfenilo, un grupo 4-etoxicarbonilfenilo, un grupo 4-(terc-butoxicarbonil)fenilo, un grupo 3-carbamoilfenilo, un grupo 3-(metilcarbamoil)fenilo, un grupo 3-(dimetilcarbamoil)fenilo, un grupo 2-carbamoilfenilo, un grupo 2-(metilcarbamoil)fenilo, un grupo 2-(dimetilcarbamoil)fenilo, un grupo 4-carbamoilfenilo, un grupo 4-(metilcarbamoil)fenilo, un grupo 4-(dimetilcarbamoil)fenilo, un grupo 3-cloro-4-carboxifenilo, un grupo 3-cloro-4-carbamoilfenilo, un grupo 3-cloro-4-(metilcarbamoil)fenilo, un grupo 3-cloro-4-(dimetilcarbamoil)fenilo, un grupo 4-aminofenilo, un grupo 2-(acetilamino)fenilo, un grupo 4-(acetilamino)fenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo bencilo, un grupo 2-feniletlenilo, un grupo benzoilo, un grupo fenoxi, un grupo fenilamino, un grupo N-fenil-N-metilamino, un grupo benziloxi, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo ciclobutanecarbonilo, un grupo ciclopentanecarbonilo, un grupo ciclopropilmetiloxi, un grupo ciclobutilmetiloxi, un grupo ciclopentilmetiloxi, un grupo ciclohexilmetiloxi, un grupo 2-(adamantan-1-il)etoxi, un grupo 2-(3-hidroxiadamantan-1-il)etoxi, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 2-metil-4-piridilo, un grupo 5-pirimidinilo, un grupo 5-oxazolilo, un grupo 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un grupo 1-metil-pirazol-4-ilo, un grupo 1,3,5-trimetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-etil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isopropil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isobutilpirazol-4-ilo, un grupo 1-terc-butil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-neopentil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-carboximetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxietil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-carbamoilmetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-carboxietil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-carbamoiletel)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxio-2-metilpropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-ciclohexilmetil-pirazol-4-ilo, un grupo pirazol-1-ilo, un grupo 2-tienilcarbonilo, un grupo 2-tienilmetiloxi, un grupo pirazol-1-ilmetilo, un grupo 3-(2-oxopirrolidino)propilo, un grupo 3-(tetrazol-5-il)propoxi, un grupo 2-oxopirrolidino, un grupo pirrolidino, un grupo piperidino, un grupo morfolino, un grupo piperazino, un grupo 2-metilpirrolidino, un grupo 3-metilpirrolidino, un grupo 4-carboxipiperidino, un grupo 4-metilpiperazino, un grupo 4-acetilpiperazino, un grupo 4-propionilpiperazino, un grupo 4-isobutilpiperazino, un grupo 4-(2,2-dimetilpropionil)piperazino, un grupo 4-(terc-butoxicarbonil)piperazino, un grupo 4-(metoxicarbonil)piperazino, un grupo 4-(etoxicarbonil)piperazino, un grupo 4-(isopropoxicarbonil)piperazino, un grupo aziridinocarbonilo, un grupo azetidincarbonilo, un grupo piperidinocarbonilo, un grupo pirrolidinocarbonilo, un grupo morfolinocarbonilo, un grupo 2-metilazetidincarbonilo, un grupo 3-metilazetidincarbonilo, un grupo 3-hidroxiacetidincarbonilo, un grupo 3-hidroximetilazetidincarbonilo, un grupo 3-metoxiazetidincarbonilo, un grupo 3-etoxiazetidincarbonilo, un grupo 3-propoxiazetidincarbonilo, un grupo 3-(2-metoxietoxi)azetidincarbonilo, un grupo 3-(2-hidroxietoxi)azetidincarbonilo, un grupo 3-(carboximetoxi)azetidincarbonilo, un grupo 3-(metoxicarbonilmetoxi)azetidincarbonilo, un grupo 3-(carbamoilmetoxi)azetidincarbonilo, un grupo 3-(metilcarbamoilmetoxi)azetidincarbonilo, un grupo 3-(dimetilcarbamoilmetoxi)azetidincarbonilo, un grupo 2-metoxicarbonilazetidincarbonilo, un grupo 2-carboxiazetidincarbonilo, un grupo 2-(etilcarbamoil)azetidincarbonilo, un grupo 2-(propilcarbamoil)azetidincarbonilo, un grupo 3-metoxicarbonilazetidincarbonilo, un grupo 3-carboxiazetidincarbonilo, un grupo 3-carbamoilazetidincarbonilo, un grupo 3-(metilcarbamoil)azetidincarbonilo, un grupo 3-(dimetilcarbamoil)azetidincarbonilo, un grupo 3-dimetilaminoazetidincarbonilo, un grupo 3-(dietilcarbamoil)azetidincarbonilo, un grupo 3-(pirrolidinocarbonil)azetidincarbonilo, un grupo 3-(3-hidroxipirrolidinocarbonil)azetidincarbonilo, un grupo 3-(piperidinocarbonil)azetidincarbonilo, un grupo 3-(4-hidroxipiperidinocarbonil)azetidincarbonilo, un grupo 2-metil-pirrolidinocarbonilo, un grupo 3-hidroxipirrolidinocarbonilo, un grupo 2-metoxicarbonilpirrolidinocarbonilo, un grupo 3-metoxicarbonilpirrolidinocarbonilo, un grupo 2-carboxipirrolidinocarbonilo, un grupo 3-carboxipirrolidinocarbonilo, un grupo 2-carbamoilpirrolidinocarbonilo, un grupo 2-(metilcarbamoil)pirrolidinocarbonilo, un grupo

2-(dimetilcarbamoil)pirrolidinocarbonilo, un grupo 3-carbamoilpirrolidinocarbonilo, un grupo  
 3-(metilcarbamoil)pirrolidinocarbonilo, un grupo 3-(dimetilcarbamoil)pirrolidinocarbonilo, un grupo  
 2-(hidroximetil)pirrolidinocarbonilo, un grupo 3-(hidroximetil)pirrolidinocarbonilo, un grupo  
 3-metilaminopirrolidinocarbonilo, un grupo 3-dimetilaminopirrolidinocarbonilo, un grupo  
 5 3-(N-acetil-N-metilamino)pirrolidinocarbonilo, un grupo 4-hidroxipiperidinocarbonilo, un grupo  
 4-metoxicarbonilpiperidinocarbonilo, un grupo 4-metoxicarbonilpiperidino, un grupo 4-etoxicarbonilpiperidinocarbonilo,  
 un grupo 4-etoxicarbonilpiperidino, un grupo 4-carboxipiperidinocarbonilo, un grupo 4-carbamoilpiperidinocarbonilo,  
 un grupo 4-carbamoilpiperidino, un grupo 4-(metilcarbamoil)piperidinocarbonilo, un grupo  
 4-(metilcarbamoil)piperidino, un grupo 4-(dimetilcarbamoil)piperidinocarbonilo, un grupo  
 10 4-(dimetilcarbamoil)piperidino, un grupo 4-(hidroximetil)piperidinocarbonilo, un grupo 2-(2-oxopirrolidino)etoxi, un  
 grupo 2-(5-hidroximetil-2-oxopirrolidino)etoxi, un grupo 3-(2-oxopirrolidino)propoxi, un grupo 2-(2-oxopiperidino)etoxi,  
 un grupo 3-(2-oxopiperidino)propoxi, un grupo 2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi, un grupo  
 2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)etoxi, un grupo 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)etoxi, un grupo 2-(hexahidro-2-oxo-1,  
 3-oxazin-3-il)etoxi, un grupo 2-(3-oxomorfolino)etoxi, un grupo (2-oxopirrolidin-5-il)metoxi, un grupo  
 15 (1-metil-2-axopirrolidin-5-il)metoxi, un grupo (1-(3-hidroxiopropil)-2-axopirrolidin-5-il)metoxi, un grupo  
 (1-(2-(metoximetoxi)etil)-2-oxopirrolidin-5-il)metoxi, un grupo (1-(2-hidroxi)etil)-2-oxopirrolidin-5-il)metoxi, un grupo  
 azetidincarbonilmetoxi, un grupo pirrolidinocarbonilmetoxi, un grupo piperidinocarbonilmetoxi, un grupo  
 morfolinocarbonilmetoxi, un grupo (3-hidroxi)azetidino)carbonilmetoxi, un grupo  
 (3-hidroxi)metilazetidino)carbonilmetoxi, un grupo (2-hidroxi)metilpirrolidino)carbonilmetoxi, un grupo  
 20 (3-hidroxi)pirrolidino)carbonilmetoxi, un grupo (4-hidroxi)piperidino)carbonilmetoxi, un grupo  
 (4-hidroxi)metilpiperidino)carbonilmetoxi y similar.

Las fórmulas estructurales específicas de R<sup>b</sup> en el tipo A son de la siguiente manera.



[tipo B]

25 En el tipo B, los ejemplos preferentes de R<sup>b</sup> incluyen

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

30 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A [particularmente,

(i) -C(=O)-OR<sup>A2</sup> donde R<sup>A2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

35 (ii) -C(=O)-NR<sup>A3</sup>R<sup>A4</sup> donde R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

(iii) -OR<sup>A7</sup> donde R<sup>A7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

(iv)  $-NR^{A8}R^{A9}$  donde  $R^{A8}$  y  $R^{A9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),

(v)  $-NR^{A10}-C(=O)-R^{A11}$  donde  $R^{A10}$  y  $R^{A11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo), y

5 (vi)  $-\text{Si}-(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3]$

(particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo carboxi, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilamino, un grupo metilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo trietilsililo),

(4) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  (particularmente, un grupo 1-propeno, un grupo 2-metil-1-propeno),

(5) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  (particularmente, un grupo etino),

10 (6) un grupo ciano,

(7)  $-C(=O)-R^{b1}$  donde  $R^{b1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),

(8)  $-\text{C}(=O)-OR^{b2}$  donde  $R^{b2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),

15 (9)  $-C(=O)-NR^{b3}R^{b4}$  donde  $R^{b3}$  y  $R^{b4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo) opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo B (particularmente, un grupo hidroxilo),

20 (10)  $-OR^{b7}$  donde  $R^{b7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo hexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B [particularmente,

(i)  $-C(=O)-OR^{B2}$  donde  $R^{B2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo),

25 (ii)  $-C(=O)-NR^{B3}R^{B4}$  donde  $R^{B3}$  y  $R^{B4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo),

(iii)  $-OR^{B7}$  donde  $R^{B7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,

30 (iv)  $-NR^{B8}R^{B9}$  donde  $R^{B8}$  y  $R^{B9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo carboxilo),

35 (v)  $-NR^{B10}-C(=O)-R^{B11}$  donde  $R^{B10}$  y  $R^{B11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo trifluoroacetilo),

(vi)  $-NR^{B12}-S(=O)_2-R^{B13}$  donde  $R^{B12}$  y  $R^{B13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo), y

40 (vii)  $-NR^{B14}-C(=O)-OR^{B15}$  donde  $R^{B14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo terc-butilo), y  $R^{B15}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo terc-butilo)]

45 (particularmente, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo a terc-butoxicarbonilamino, un grupo acetilamino, un grupo N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo N-hidroxiacetil-N-metilamino, un grupo N-acetil-N-(2-hidroxi)etilamino, un grupo N-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, un grupo N-(2-hidroxi)etil-N-metilcarbamoilo, un grupo N,N-bis(2-hidroxi)etilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-metanosulfonilamino, un grupo N-acetil-N-(2-carboxi)etilamino, un grupo N-carboximetil-N-metilamino, un grupo N-carboximetil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-(2-carboxi)etil-N-metilcarbamoilo, un grupo 3-(trifluoroacetil)propionilamino, un grupo N-(2,2-dimetilpropionil)-N-metilamino, un grupo N-(2,2-dimetil-3-hidroxi)propionil)-N-metilamino, un grupo

50

N-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-N-metilamino),

(11)  $-NR^{b8}R^{b9}$  donde  $R^{b8}$  y  $R^{b9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),

5 (12)  $-NR^{b10}-C(=O)-R^{b11}$  donde  $R^{b10}$  y  $R^{b11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo), o

(13)  $-O-C(=O)-NR^{b14}R^{b15}$  donde  $R^{b14}$  y  $R^{b15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo).

En el tipo B, los ejemplos específicamente preferentes de  $R^b$  incluyen, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo ciano, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo neopentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo hidroximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 3-hidroxi-3-metilbutilo, un grupo 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo, un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo carboximetilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo acetilaminometilo, un grupo metilaminometilo, un grupo N-acetil-N-metilaminometilo, un grupo (trietilsilil)etilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-metil-1-propenilo, un grupo etinilo, un grupo acetilo, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo propilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-etilcarbamoilo, un grupo N-(2-hidroxietil)carbamoilo, un grupo N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-propilcarbamoilo, un grupo N-(3-hidroxi-propil)carbamoilo, un grupo N-(3-hidroxi-propil)-N-metilcarbamoilo, un grupo N-butil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-(4-hidroxibutil)carbamoilo, un grupo N-(4-hidroxibutil)-N-metilcarbamoilo, un grupo hidroxil, un grupo metoxil, un grupo etoxil, un grupo propoxil, un grupo isopropoxil, un grupo butoxil, un grupo isobutoxil, un grupo pentoxil, un grupo isopentoxil, un grupo neopentoxil, un grupo hexiloxil, un grupo carboximetoxil, un grupo metoxicarbonilmetoxil, un grupo carbamoilmetoxil, un grupo metilcarbamoilmetoxil, un grupo dimetilcarbamoilmetoxil, un grupo (2-hidroxietil)carbamoilmetoxil, un grupo bis(2-hidroxietil) carbamoilmetoxil, un grupo N-(2-hidroxietil)-N-metilcarbamoilmetoxil, un grupo N-carboximetil-N-metilcarbamoilmetoxil, un grupo 2-hidroxietoxil, un grupo 2-carboxietoxil, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletoxil, un grupo 2-carbamoiletoxil, un grupo 1-carbamoiletoxil, un grupo 2-(metilcarbamoil)etoxil, un grupo 2-(dimetilcarbamoil)etoxil, un grupo 2-aminoetoxil, un grupo 2-(metilamino)etoxil, un grupo 2-(dimetilamino)etoxil, un grupo 2-(tertbutoxicarbonilamino)etoxil, un grupo 2-(N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(acetilamino)etoxil, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(N-hidroxiacetil-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(N-acetil-N-(2-hidroxietil)amino)etoxil, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)-1-metiletoxil, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)-2-metiletoxil, un grupo 2-(N-metanosulfonyl-N-metilamino)-2-metiletoxim, un grupo 2-(N-metanosulfonyl-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(N-acetil-N-(2-carboxietil)amino)etoxil, un grupo 2-(N-carboximetil-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(4-oxo-5,5,5-trifluoropentanoilamino)etoxil, un grupo 2-(N-(2,2-dimetilpropionil)-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(N-(2,2-dimetil-3-hidroxi-propionil)-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-(N-(2-metil-2-hidroxi-propionil)-N-metilamino)etoxil, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxil, un grupo 3-hidroxi-propoxil, un grupo 3-etoxicarbonilpropoxil, un grupo 3-carboxi-propoxil, un grupo 3-carbamoilpropoxil, un grupo 3-(metilcarbamoil)propoxil, un grupo 3-(dimetilcarbamoil)propoxil, un grupo 3-aminopropoxil, un grupo 3-(metilamino)propoxil, un grupo 3-(dimetilamino)propoxil, un grupo 3-(acetilamino)propoxil, un grupo 3-(N-acetil-N-metilamino)propoxil, un grupo 3-(N-acetil-N-metilamino)-2-hidroxi-propoxil, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)propoxil, un grupo 2,3-dihidroxi-propoxil, un grupo 2-(hidroximetil)-3-hidroxi-propoxil, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropoxil, un grupo 3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxil, un grupo 4-hidroxibutoxil, un grupo 4-etoxicarbonilbutoxil, un grupo 3-carboxibutoxil, un grupo 4-carboxibutoxil, un grupo 4-carbamoilbutoxil, un grupo 4-(metilcarbamoil)butoxil, un grupo 4-(dimetilcarbamoil)butoxil, un grupo 5-hidroxi-pentoxil, un grupo 5-carboxi-pentoxil, un grupo 6-hidroxi-hexiloxil, un grupo amino, un grupo dimetilamino, un grupo metilamino, un grupo acetilamino, un grupo n N-acetil-N-metilamino, un grupo dimetilaminocarboniloxil y similar.

$R^c$

$R^c$  es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- 50 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (4)  $-C(=O)-OR^{c1}$  donde  $R^{c1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (5)  $-OR^{c2}$  donde  $R^{c2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (6)  $-NR^{c3}R^{c4}$  donde  $R^{c3}$  y  $R^{c4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , o
- 55 (7)  $-NR^{c5}-C(=O)-R^{c6}$  donde  $R^{c5}$  y  $R^{c6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un

grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

Como R<sup>c</sup>, es preferente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro), o (3) un grupo metilo,
- 5 (4) -C(=O)-OR<sup>c1</sup> donde R<sup>c1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,
- (5) -OR<sup>c2</sup> donde R<sup>c2</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,
- (6) -NH<sub>2</sub>, o
- 10 (7) -NR<sup>c5</sup>-C(=O)-R<sup>c6</sup> donde R<sup>c5</sup> y R<sup>c6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo), particularmente preferentemente, un átomo de hidrógeno.

Los ejemplos específicamente preferentes de R<sup>c</sup> incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo amino, un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo isobutilamino, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo y similar.

X<sup>d</sup>

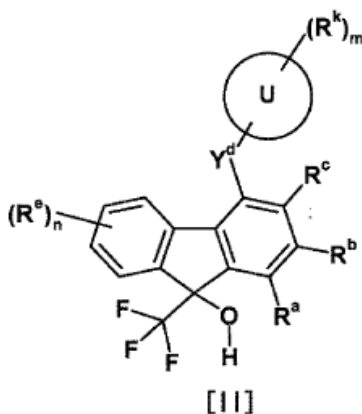
- 15 Las realizaciones preferentes de X<sup>d</sup> se clasifican en los siguientes tipo C a tipo E.

[tipo C]

Un tipo donde X<sup>d</sup> es C-R<sup>d</sup>, y R<sup>d</sup> es un grupo representado por la siguiente fórmula:



donde cada símbolo es como se define más arriba. En este caso, el compuesto [I] está representado por la fórmula [II]



20

[tipo D]

Un tipo donde X<sup>d</sup> es C-R<sup>d</sup>, y R<sup>d</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,
- (ii) un átomo de halógeno,
- 25 (iii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A,
- (iv) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
- 30 (v) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,

(vi) un grupo ciano,

(vii)  $-C(=O)-R^{d1}$  donde  $R^{d1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

5 (viii)  $-C(O)-OR^{d2}$  donde  $R^{d2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

(ix)  $-C(=O)-NR^{d3}R^{d4}$  donde  $R^{d3}$  y  $R^{d4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

10 (x)  $-C(=O)-NR^{d5}-OR^{d6}$  donde  $R^{d5}$  y  $R^{d6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

(xi)  $-OR^{d7}$  donde  $R^{d7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

15 (xii)  $-NR^{d8}R^{d9}$  donde  $R^{d8}$  y  $R^{d9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

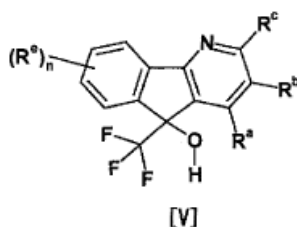
(xiii)  $-NR^{d10}-C(=O)-R^{d11}$  donde  $R^{d10}$  y  $R^{d11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, o

20 (xiv)  $-NR^{d12}-C(=O)-OR^{d13}$  donde  $R^{d12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, y  $R^{d13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B.

[tipo E]

En este tipo,  $X^d$  es un átomo de nitrógeno.

En este caso, el compuesto [I] está representado por la fórmula



25

La realización preferente del tipo se explica a continuación.

[tipo C]

Como  $Y^d$ , es preferente

(I) un enlace simple, o

30 (II)  $-C(=O)-$ ,

Más preferente es un enlace simple.

Como anillo U, es preferente

(I) un grupo arilo  $C_{6-10}$ ,

(II) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,

35 (III) un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo, o

(IV) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3



a 7 átomos que constituyen el anillo,

es más preferente

- (I) un grupo fenilo o,
- (II) un grupo ciclopropilo,
- 5 (III) un grupo heterocíclico aromático monocíclico seleccionados de un grupo oxazolilo, un grupo piridilo, un grupo 1,3,4-oxadiazolilo, un grupo 1,2,4-oxadiazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo pirimidinilo, un grupo tienilo, un grupo 1,2,4-triazolilo, o
- (IV) un grupo aziridinilo.

R<sup>k</sup> es preferentemente

- 10 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un grupo arilo C<sub>6-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 15 (3) un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (4) un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido por un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 20 (5) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- (6) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o
- 25 (7) un grupo cicloalquilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

más preferentemente,

- 30 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E (particularmente, un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor), un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo isopropilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo acetilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo metanosulfonilamino, un grupo ciano),
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (particularmente, un grupo bencilo),
- 35 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (particularmente, un grupo ciclohexilmetilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo),
- (4) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> (particularmente, un grupo adamantan-1-ilmetilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo),
- 40 (5) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo propilo) sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo (particularmente, tetrazolilo) (particularmente, un grupo 3-(5-tetrazolil)propilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes (particularmente, un grupo metilo),
- 45 (6) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (particularmente, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo),
- (7) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> (particularmente, un grupo 1-adamantilo).

Los ejemplos específicamente preferentes de R<sup>k</sup> incluyen

un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxiopropilo, un grupo 2,3-dihidroxiopropilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, un grupo carboximetilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo etilcarbamoilmetilo, un grupo isopropilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 2-(metilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(dimetilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(acetilamino)etilo, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)etilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletilo, un grupo 1-carbamoil-1-metiletilo, un grupo 1-metilcarbamoil-1-metiletilo, un grupo 1-dimetilcarbamoil-1-metiletilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etilo, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo, un grupo 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-metanosulfonilaminopropilo, un grupo 3-(5-tetrazolil)propilo, un grupo 3-(1-metil-5-tetrazolil)propilo, un grupo 3-(2-metil-5-tetrazolil)propilo, un grupo 1,1-bis(hidroximetil)propilo, un grupo 3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propilo, un grupo 3-carboxipropilo, un grupo 4-carboxibutilo, un grupo 1-carboxi-1-metiletilo, un grupo 2-carboxi-2-metilpropilo, un grupo 2-carboxi-1,1-dimetiletilo, un grupo cianometilo, un grupo bencilo, un grupo (1-hidroxiciclohexil)metilo, un grupo 3-hidroxiadamantan-1-ilmetilo, un grupo 1-hidroximetilciclohexilo, un grupo 1-hidroximetilciclopentilo, un grupo 1-carboxiciclopentilo, un grupo 1-adamantilo y similar.

m es un número entero de 0, o 1 a 4, preferentemente, un número entero de 0, o 1 a 3.

Los ejemplos específicamente preferentes de R<sup>d</sup> incluyen

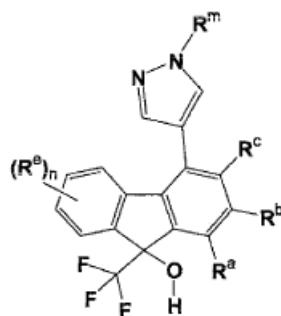
un grupo fenilo o, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopropanocarbonilo, un grupo oxazol-5-ilo, un grupo 2-metil-oxazol-5-ilo, un grupo oxazol-2-ilo, un grupo 2-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-oxazol-5-ilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-metil-3-piridilo, un grupo 6-metil-3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo, un grupo 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un grupo 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, un grupo 3-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, un grupo 2-metil-5-tetrazolilo, un grupo 1-metil-5-tetrazolilo, un grupo pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-pirazol-4-ilo, un grupo 1,3,5-trimetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-etil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isopropil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isobutil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-terc-butil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-neopentil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-bencil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(adamantan-1-il)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxietil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-hidroxiopropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-(acetilamino)etil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-{2-(N-acetil-N-metilamino)etil}-pirazol-4-ilo, un grupo 1-carboximetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-carbamoilmetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metilcarbamoilmetilpirazol-4-ilo, un grupo 1-dimetilcarbamoilmetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-etilcarbamoilmetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-isopropilcarbamoilmetil-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-carboxietil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-carbamoiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-(metilcarbamoil)etil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-(dimetilcarbamoil)etil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-carboxipropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(4-carboxibutil)-pirazol-4-ilo, un grupo 5-pirimidinilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 3-metil-1,2,4-triazol-5-iltriazolilo, un grupo 3-metil-1,2,4-triazol-5-ilo, un grupo 1-(1-hidroxiciclohexilmetil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-{1-(hidroximetil)ciclohexil}-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-(3-hidroxiadamantan-1-il)metil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-carboxiciclohexil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-carboxiciclopentil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2,3-dihidroxiopropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-carboxi-1-metiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-carboxi-2-metilpropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-carboxi-1,1-dimetiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-carbamoil-1-metiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-metilcarbamoil-1-metiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1-dimetilcarbamoil-1-metiletil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-metanosulfonilaminopropil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-(5-tetrazolil)propil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-(1-metil-5-tetrazolil)propil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-(2-metil-5-tetrazolil)propil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(1,1-bis(hidroximetil)propil)-pirazol-4-ilo, un grupo 1-(3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propil)-pirazol-4-ilo, un grupo aziridinocarbonilo y similar.

Anillo U es preferentemente un grupo heterocíclico aromático monocíclico.

Además, un compuesto donde Y<sup>d</sup> es un enlace simple es preferente, y

es más preferente un grupo pirazolilo (particularmente, un grupo pirazol-4-ilo) o un grupo pirimidinilo (particularmente, un grupo pirimidin-5-ilo) para el anillo U.

Aún es más preferente un compuesto representado por la siguiente fórmula, que es un compuesto donde el anillo U es un grupo pirazol-4-ilo:



[III]

donde

$R^m$  es

- 5 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 10 (4) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (5) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 grupos alquilo  $C_{1-6}$  iguales o diferentes (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- 15 (6) un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o
- (7) un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y otros símbolos son como se define más arriba.

20 Aquí, como  $R^m$ , es preferente

- (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de
- 25 (i) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),
- (ii)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 30 (iii)  $-C(=O)-NR^{E3}R^{E4}$  donde  $R^{E3}$  y  $R^{E4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (iv)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 35 (v)  $-NR^{E12}-C(=O)-R^{E13}$  donde  $R^{E12}$  y  $R^{E13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y
- (vi)  $-NR^{E16}-S(=C)_2-R^{E17}$  donde  $R^{E16}$  y  $R^{E17}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),

- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un grupo arilo C<sub>6-10</sub> (particularmente, un grupo bencilo),
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (particularmente, un grupo ciclohexilmetilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo),
- 5 (4) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> (particularmente, un grupo adamantan-1-ilmetilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo),
- 10 (5) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo propilo) sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo (particularmente, tetrazolil) (particularmente, un grupo 3-(5-tetrazolil)propilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> iguales o diferentes (particularmente, un grupo metilo) ,
- 15 (6) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (particularmente, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo), y
- (7) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-13</sub> (particularmente, un grupo adamantilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

Los ejemplos específicamente preferentes de R<sup>m</sup> incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-bencilo, un grupo adamantan-1-ilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-(acetilamino)etilo, un grupo 2-(N-acetil-N-metilamino)etilo, un grupo carboximetilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo etilcarbamoilmetilo, un grupo isopropilcarbamoilmetilo, un grupo 2-carboxietilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 2-(metilcarbamoil)etilo, un grupo 2-(dimetilcarbamoil)etilo, un grupo 3-carboxipropilo, un grupo 4-carboxibutilo, un grupo 1-hidroxiciclohexilmetilo, un grupo 1-(hidroximetil)ciclohexilo, un grupo 1-(hidroximetil)ciclopentilo, un grupo 25 (3-hidroxiadamantan-1-il)metilo, un grupo 1-carboxiciclohexilo, un grupo 1-carboxiciclopentilo, un grupo 2,3-dihidroxipropilo, un grupo 1-carboxi-1-metiletilo, un grupo 2-carboxi-2-metilpropilo, un grupo 2-carboxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletilo, un grupo 1-carbamoil-1-metiletilo, un grupo 1-metilcarbamoil-1-metiletilo, un grupo 1-dimetilcarbamoil-1-metiletilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etilo, un grupo 30 2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo 2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropilo, un grupo 2-hidroxi-3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3-metanosulfonilaminopropilo, un grupo 3-(5-tetrazolil)propilo, un grupo 3-(1-metil-5-tetrazolil)propilo, un grupo 3-(2-metil-5-tetrazolil)propilo, un grupo 1,1-bis(hidroximetil)propilo, un grupo 3-hidroxi-1-(2-hidroxietil)propilo y similar.

En otras realizaciones, como R<sup>m</sup>, es preferente

- 35 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E',
- (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 40 (4) un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o
- (5) un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

es más preferente,

- 45 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de
- 50 (i) -C(=O)-OR<sup>E2</sup> donde R<sup>E2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- (ii) -C(=O)-NR<sup>E3</sup>R<sup>E4</sup> donde R<sup>E3</sup> y R<sup>E4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(iii)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

5 (iv)  $-NR^{E12}-C(=O)-R^{E13}$  donde  $R^{E12}$  y  $R^{E13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(2) Un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  (particularmente, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo), o

10 (3) Un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  (particularmente, un grupo adamantilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

Y además preferentemente,

15 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

20 (ii)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  (particularmente, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo), o

25 (3) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  (particularmente, un grupo 1-adamantilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F.

En la fórmula (III) mencionada más arriba,

$R^c$  es preferentemente un átomo de hidrógeno;

$R^b$  es preferentemente

30 (1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

(3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A,

35 (4) un grupo alquenoilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,

(5) un grupo alquínilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,

(6) un grupo ciano,

40 (7)  $-C(=O)-R^{b1}$  donde  $R^{b1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

(8)  $-C(=O)-OR^{b2}$  donde  $R^{b2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

45 (9)  $-C(=O)-NR^{b3}R^{b4}$  donde  $R^{b3}$  y  $R^{b4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

(10)  $-C(=O)-NR^{b5}-OR^{b6}$  donde  $R^{b5}$  y  $R^{b6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

(11)  $-OR^{b7}$  donde  $R^{b7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

5 (12)  $-NR^{b8}R^{b9}$  donde  $R^{b8}$  y  $R^{b9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

(13)  $-NR^{b10}-C(=O)-R^{b11}$  donde  $R^{b10}$  y  $R^{b11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

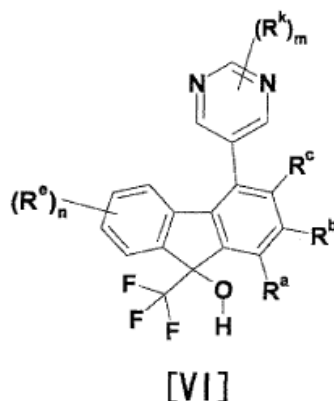
10 (14)  $-NR^{b12}-C(=C)-OR^{b13}$  donde  $R^{b12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, y  $R^{b13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, o

(15)  $-O-C(=O)NR^{b14}R^{b15}$  donde  $R^{b14}$  y  $R^{b15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B;

15  $R^a$  es preferentemente un átomo de hidrógeno; y

n es preferentemente 0.

Además, un compuesto donde  $Y^d$  es un enlace simple y el anillo U es un grupo pirimidin-5-ilo, que está representado por la siguiente fórmula:



20 donde cada símbolo es como se define más arriba,  
es preferente.

Aquí, m es preferentemente 0;

$R^a$  es preferentemente un átomo de hidrógeno; y

n es preferentemente 0.

25 A continuación, se explica una realización preferente del tipo D.

[tipo D]

$R^d$  es preferentemente

(i) un átomo de hidrógeno,

(ii) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

30 (iii) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A [particularmente,

(1) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor),

(2) un grupo ciano,

(3)  $-C(=O)NR^{A3}R^{A4}$  donde  $R^{A3}$  y  $R^{A4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

(4) -OR<sup>A7</sup> donde R<sup>A7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo), y

5 (5) -NR<sup>A8</sup>R<sup>A9</sup> donde R<sup>A8</sup> y R<sup>A9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo)] (particularmente, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo carbamoilo) (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo aminometilo),

(iv) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (particularmente, un grupo 1-metilvinilo),

10 (v) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> (particularmente, un grupo etinilo, un grupo 3-hidroxi-1-propinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo hidroxilo),

(vi) un grupo ciano,

(vii)-C(=O)-R<sup>d1</sup> donde R<sup>d1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo),

15 (viii)-C(=O)-OR<sup>d2</sup> donde R<sup>d2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo),

(ix)-C(=O)-NR<sup>d3</sup>R<sup>d4</sup> donde R<sup>d3</sup> y R<sup>d4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

20 (x) -C(=O)-NR<sup>d5</sup>-OR<sup>d6</sup> donde R<sup>d5</sup> y R<sup>d6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

(xi) -OR<sup>d7</sup> donde R<sup>d7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo),

(xii) -NR<sup>d8</sup>R<sup>d9</sup> donde R<sup>d8</sup> y R<sup>d9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

25 (xiii) -NR<sup>d10</sup>-C(=O)-R<sup>d11</sup> donde R<sup>d10</sup> y R<sup>d11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo), o

(xiv) -NR<sup>d12</sup>-C(=O)-OR<sup>d13</sup> donde R<sup>d12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo), y R<sup>d13</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo).

30 En el tipo D, los ejemplos específicamente preferentes de R<sup>d</sup> incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxi-1-metiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo trifluorometilo, un grupo aminometilo, un grupo cianometilo, un grupo carboximetilo, un grupo carbamoilmétilo, un grupo 1-metilvinilo, un grupo etinilo, un grupo 3-hidroxi-propinilo, un grupo ciano, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo carboxi, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-metoxicarbamoilo, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo acetilamino, un grupo metoxicarbonilamino y similar.

Como X<sup>d</sup>, el tipo C y tipo D son preferentes, y el tipo C es más preferente.

R<sup>e</sup>

40 R<sup>e</sup> es preferentemente igual o diferente y cada uno es

(1) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de cloro, un átomo de flúor), o

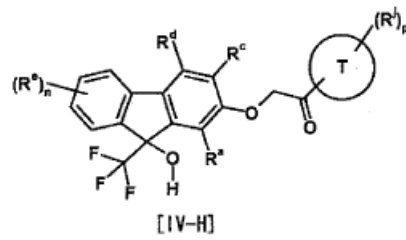
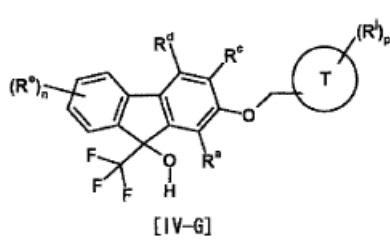
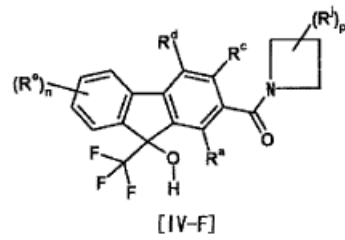
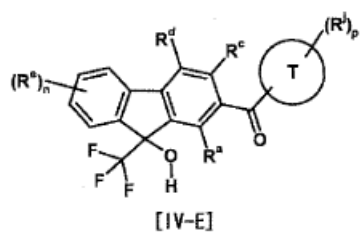
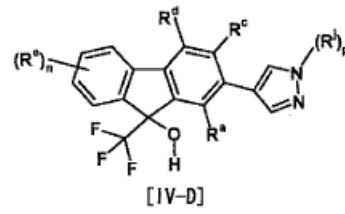
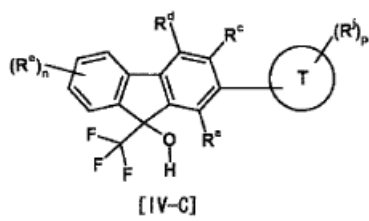
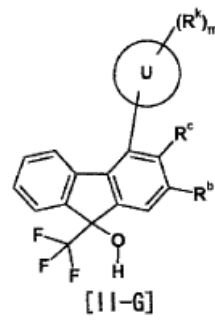
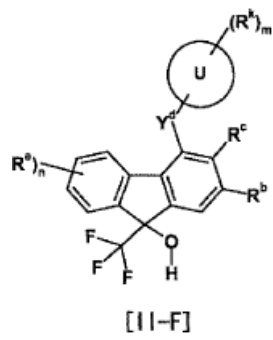
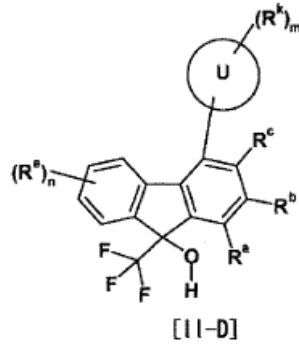
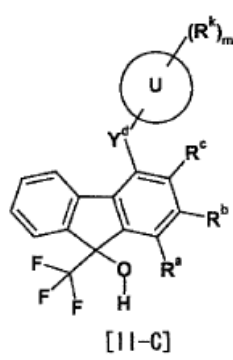
(2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes (particularmente, un grupo hidroxilo) seleccionados del grupo C; más preferentemente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo hidroximetilo y similar.

45 n

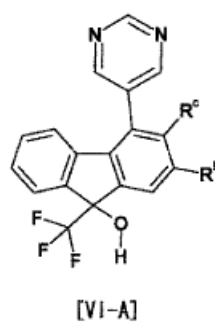
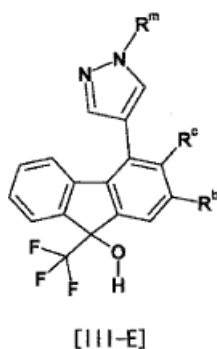
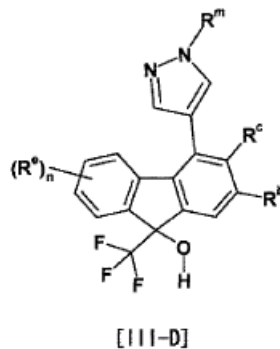
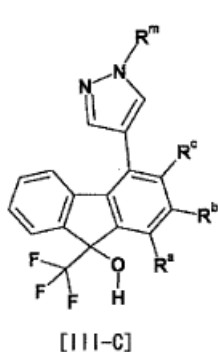
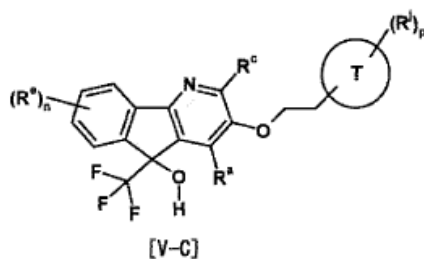
n es un número entero de 0, o 1 a 3, preferentemente un número entero de 0, o 1 a 2, particularmente preferentemente 0.

Como realización preferente del compuesto representado por la fórmula [I], puede mencionarse un compuesto

representado por la siguiente fórmula.







Aquí, como el compuesto representado por la fórmula [I], es preferente un compuesto representado por la fórmula [II], es más preferente un compuesto representado por la fórmula [III] o un compuesto representado por la fórmula [VI].

- 5 Como un compuesto representado por la fórmula [III], es preferente la fórmula [III-E], y como un compuesto representado por la fórmula [VI], es preferente un compuesto representado por la fórmula [VI-A].

Como un compuesto representado por la fórmula [IV], es preferente un compuesto representado por la fórmula [IV-D] o [IV-F].

- 10 Como un compuesto representado por la fórmula [IV-D], es preferente un compuesto donde  $R^a$  es un átomo de hidrógeno,  $R^c$  es un átomo de hidrógeno,  $R^d$  es  $-CH_3$ ,  $-CH_2-OH$  o  $-C(=O)-NH_2$ , y  $n=0$ .

Como un compuesto representado por la fórmula [IV-F], es preferente un compuesto donde  $R^a$  es un átomo de hidrógeno,  $R^c$  es un átomo de hidrógeno,  $R^d$  es  $-CH_3$ , y  $n=0$ .

Un ejemplo de combinación preferente de cada símbolo en un compuesto representado por la fórmula [III] se explica a continuación.

- 15 En una combinación preferente

$R^a$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un átomo de cloro, particularmente un átomo de hidrógeno,

$R^b$  es

(1) un átomo de hidrógeno,

(2) un átomo de halógeno,

- 20 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes

seleccionados del grupo A,

- (4) un grupo alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
- 5 (5) un grupo alquino  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
- (6) un grupo ciano,
- (7)  $-C(=O)-R^{b1}$  donde  $R^{b1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 10 (8)  $-C(=O)-OR^{b2}$  donde  $R^{b2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (9)  $-C(=O)-NR^{b3}R^{b4}$  donde  $R^{b3}$  y  $R^{b4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 15 (10)  $-C(=O)-NR^{b5}-OR^{b6}$  donde  $R^{b5}$  y  $R^{b6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (11)  $-OR^{b7}$  donde  $R^{b7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 20 (12)  $-NR^{b8}R^{b9}$  donde  $R^{b8}$  y  $R^{b9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- (13)  $-NR^{b10}-C(=O)-R^{b11}$  donde  $R^{b10}$  y  $R^{b11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 25 (14)  $-NR^{b12}-C(=O)-OR^{b13}$  donde  $R^{b12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, y  $R^{b13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, o
- (15)  $-O-C(=O)-NR^{b14}R^{b15}$  donde  $R^{b14}$  y  $R^{b15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
- 30

particularmente,

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- 35 (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo) opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo A

[particularmente,

- 40 (i)  $-C(=O)-OR^{A2}$  donde  $R^{A2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),
- (ii)  $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$  donde  $R^{A3}$  y  $R^{A4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (iii)  $-OR^{A7}$  donde  $R^{A7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),
- 45 (iv)  $-NR^{A8}R^{A9}$  donde  $R^{A8}$  y  $R^{A9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),
- (v)  $-NR^{A10}-C(=O)-R^{A11}$  donde  $R^{A10}$  y  $R^{A11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo), y

(vi) -Si-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]

(particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo carboxi, un grupo metoxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo acetilamino, un grupo metilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo trietilsililo),

(4) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (particularmente, un grupo 1-propeno, un grupo 2-metil-1-propeno),

5 (5) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> (particularmente, un grupo etino),

(6) un grupo ciano,

(7) -C(=O)-R<sup>b1</sup> donde R<sup>b1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

10 (8) -C(=O)-OR<sup>b2</sup> donde R<sup>b2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

(9) -C(=O)-NR<sup>b3</sup>R<sup>b4</sup> donde R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B (particularmente, un grupo hidroxilo),

15 (10) -OR<sup>b7</sup> donde R<sup>b7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo neopentilo, un grupo hexilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B [particularmente,

20 (i) -C(=O)-OR<sup>b2</sup> donde R<sup>b2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo),

(ii) -C(=O)-NR<sup>B3</sup>R<sup>B4</sup> donde R<sup>B3</sup> y R<sup>B4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo),

25 (iii) -OR<sup>B7</sup> donde R<sup>B7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

(iv) -NR<sup>B8</sup>R<sup>B9</sup> donde R<sup>B8</sup> y R<sup>B9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo carboxilo),

30 (v) -NR<sup>B10</sup>-C(=O)-R<sup>B11</sup> donde R<sup>B10</sup> y R<sup>B11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo trifluoroacetilo),

35 (vi) -NR<sup>B12</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>B13</sup> donde R<sup>B12</sup> y R<sup>B13</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo), y

(vii) -NR<sup>B14</sup>-C(=O)-OR<sup>B15</sup> donde R<sup>B14</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo terc-butilo), y R<sup>B15</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo, un grupo terc-butilo)]

40 (particularmente, un grupo carboxilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo amino, un grupo metilamino, un grupo dimetilamino, un grupo terc-butoxicarbonilamino, un grupo acetilamino, un grupo N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino, un grupo N-acetil-N-metilamino, un grupo N-hidroxiacetil-N-metilamino, un grupo N-acetil-N-(2-hidroxi)etilamino, un grupo N-(2-hidroxi)etilcarbamoilo, un grupo N-(2-hidroxi)etil-N-metilcarbamoilo, un grupo N,N-bis(2-hidroxi)etilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-metanosulfonilamino, un grupo N-acetil-N-(2-carboxi)etilamino, un grupo N-carboximetil-N-metilamino, un grupo N-carboximetil-N-metilcarbamoilo, un grupo N-(2-carboxi)etil-N-metilcarbamoilo, un grupo 3-(trifluoroacetil)propionilamino, un grupo N-(2,2-dimetilpropionil)-N-metilamino, un grupo N-(2,2-dimetil-3-hidroxi)propionil-N-metilamino, un grupo N-(2-hidroxi-2-metilpropionil)-N-metilamino),

50 (11) -NR<sup>b8</sup>R<sup>b9</sup> donde R<sup>b8</sup> y R<sup>b9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (particularmente, un grupo metilo),

(12)  $-\text{NR}^{\text{b}10}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{b}11}$  donde  $\text{R}^{\text{b}10}$  y  $\text{R}^{\text{b}11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo), o

(13)  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{b}14}\text{R}^{\text{b}15}$  donde  $\text{R}^{\text{b}14}$  y  $\text{R}^{\text{b}15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo),

5  $\text{R}^{\text{c}}$  es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno (particularmente, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (3) un grupo metilo,
- (4)  $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{\text{c}1}$  donde  $\text{R}^{\text{c}1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

- 10 (5)  $-\text{OR}^{\text{c}2}$  donde  $\text{R}^{\text{c}2}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo,
- (6)  $-\text{NH}_2$ , o
- (7)  $-\text{NR}^{\text{c}5}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{\text{c}6}$  donde  $\text{R}^{\text{c}5}$  y  $\text{R}^{\text{c}6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo), particularmente un átomo de hidrógeno,

15  $\text{R}^{\text{m}}$  es

(1) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,

(2) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por un grupo arilo  $\text{C}_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

20 (3) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(4) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $\text{C}_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

25 (5) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 grupos alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),

(6) un cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

30 (7) un cicloalquilo con puente  $\text{C}_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

más preferentemente,

(1) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,

35 (2) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $\text{C}_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(3) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $\text{C}_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

40 (4) un cicloalquilo  $\text{C}_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

(5) un cicloalquilo con puente  $\text{C}_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

particularmente,

45 (1) un grupo alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo) opcionalmente

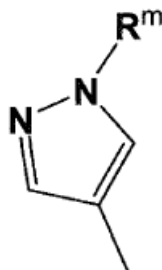
sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

- (i)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 5 (ii)  $-C(=O)-NR^{E3}R^{E4}$  donde  $R^{E3}$  y  $R^{E4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 10 (iii)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y
- (iv)  $-NR^{E12}-C(=O)-R^{E13}$  donde  $R^{E12}$  y  $R^{E13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 15 (2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  (particularmente, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo), o
- (3) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  (particularmente, un grupo adamantilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

además particularmente,

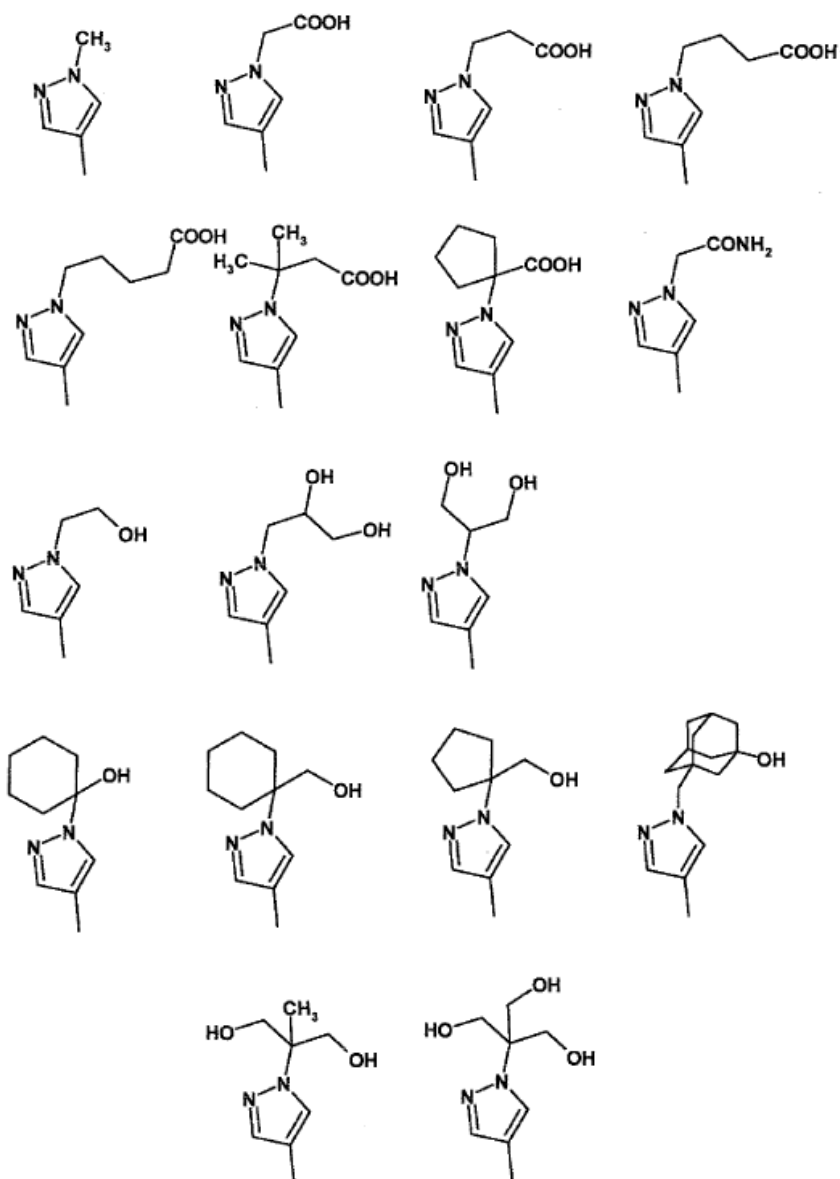
- 20 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo neopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de
- 25 (i)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y
- (ii)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$  (particularmente, un grupo metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,
- 30 (2) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  (particularmente, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F (particularmente, un grupo hidroxilo, un grupo hidroximetilo, un grupo carboxilo), o
- (3) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  (particularmente, un grupo 1-adamantilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

particularmente,



35

es un grupo representado por lo siguiente,



5  $R^e$  es igual o diferente y cada uno es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo, o un grupo hidroximetilo, n es un número entero de 0, o 1 a 2, particularmente 0.

Como compuestos específicamente preferentes del compuesto representado por la fórmula [I], pueden mencionarse los siguientes compuestos.

- 10 dimetilamida de ácido 1-(9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carbonil)-azetidina-3-carboxílico (compuesto No. 153)
- 1- [2-(5-hidroxi-5-trifluorometil-5H-indeno[1,2-b]piridin-3-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona (compuesto No. 430)
- 4-hidroximetil-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (compuesto No. 629)
- 2- [1-(2, 2-dimetil-propil)-1H-pirazol-4-il] -4--hidroximetil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (compuesto No. 660)
- Amida de ácido (-)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico (compuesto No. 630)
- 15 Amida de ácido 2-[1-(2,2-dimetil-propil)-1H-pirazol-4-il]-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico (compuesto No. 659)

Amida de ácido 2-(1-ciclohexilmetil-1H-pirazol-4-il)-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico (compuesto No. 667)

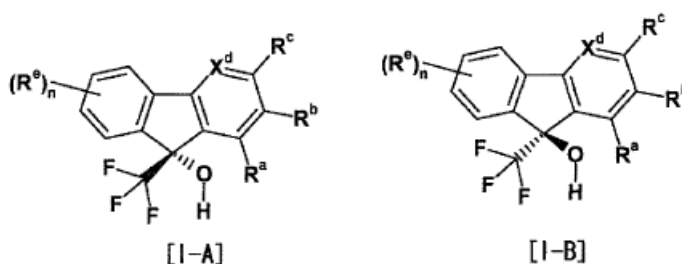
(+)-2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propano-1,3-diol (compuesto No. 595)

Ácido (+)-3-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico (compuesto No. 538)

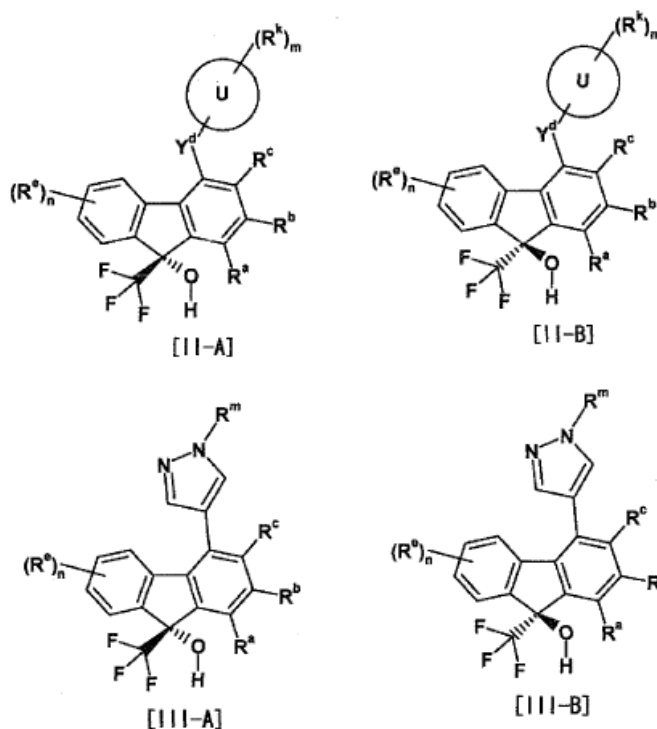
5 Ácido (+)-4-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-butírico (compuesto No. 539)

Además, en el compuesto representado por la fórmula [I], varios "isómeros" están presentes. Cuando un átomo de carbono asimétrico está presente en la posición 9 del anillo de fluoreno del compuesto representado por la fórmula [I], existen enantiómeros como un estereoisómero basado en el mismo, y cuando un átomo de carbono asimétrico está presente además en un sustituyente, existen diaestereómeros.

10 Específicamente, una forma activa óptica del compuesto representado por las siguientes fórmulas químicas y una mezcla de los mismos están contemplados en la presente invención.



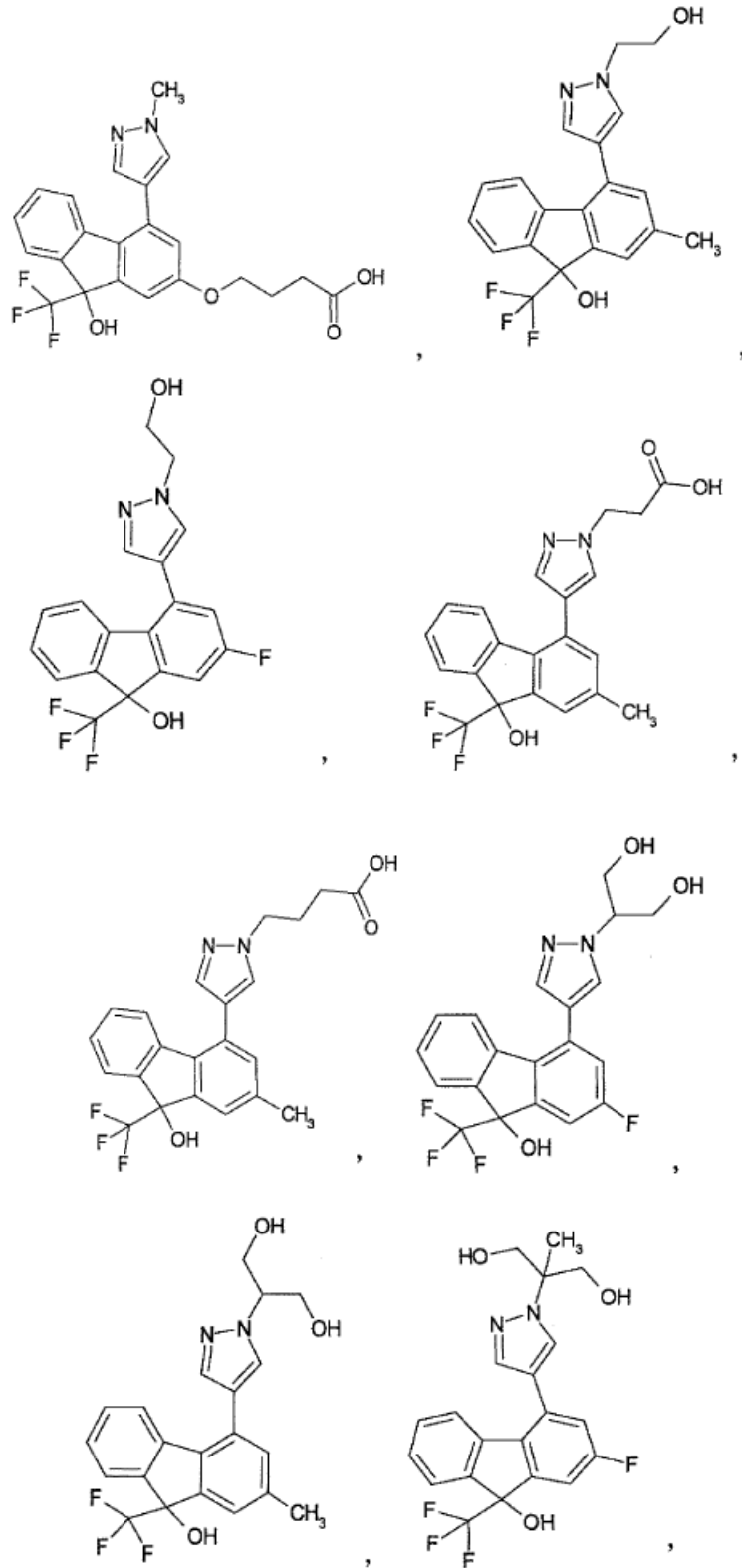
15 Además, una forma ópticamente activa del compuesto representado por las siguientes fórmulas químicas, que es una realización preferente del compuesto de la presente invención, y una mezcla de los mismos están contemplados en la presente invención.

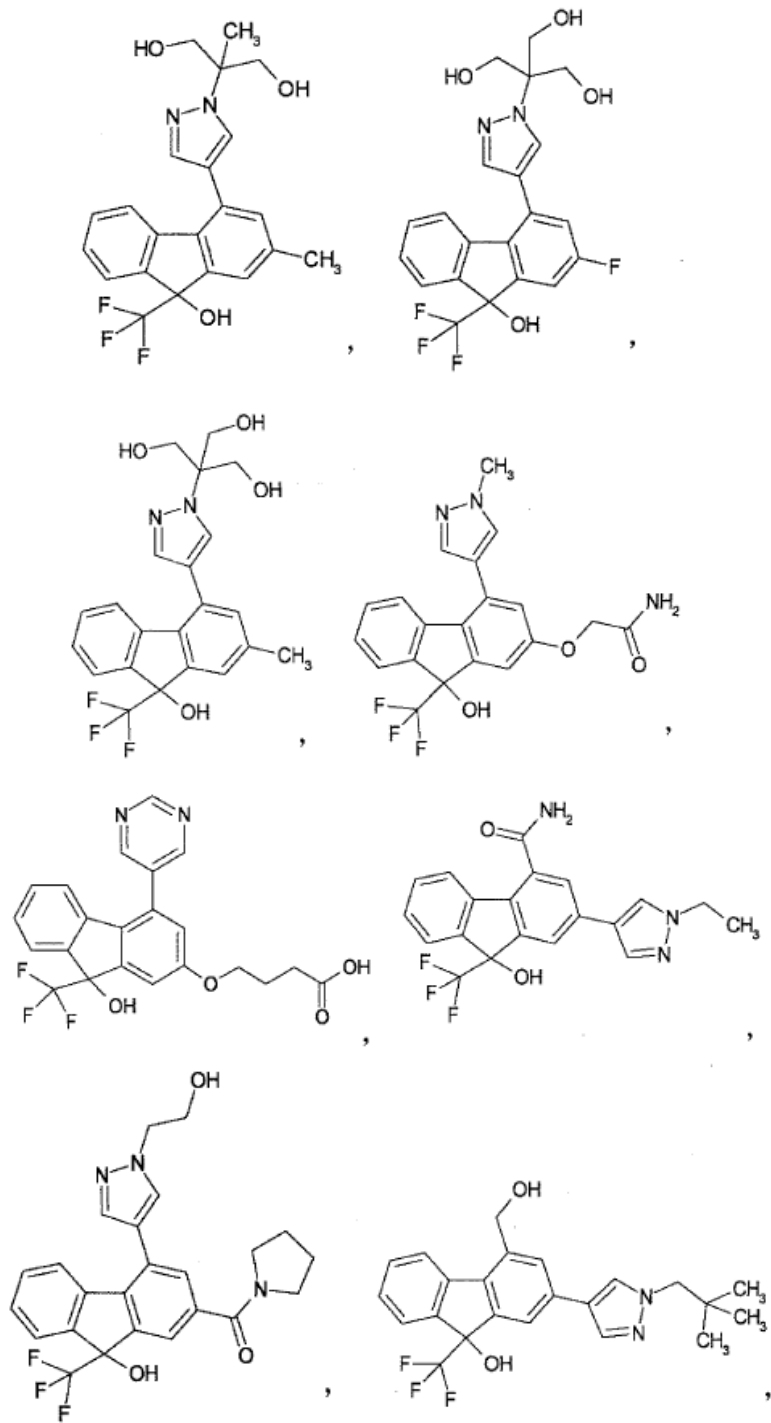


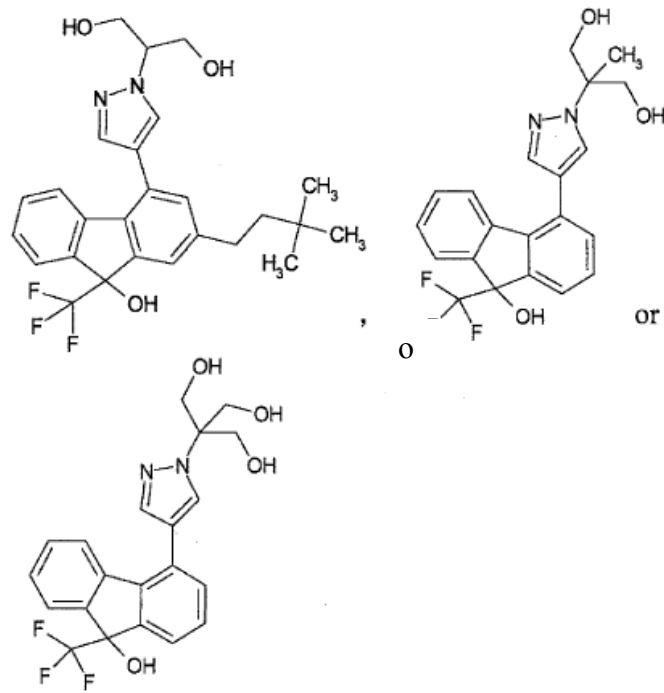




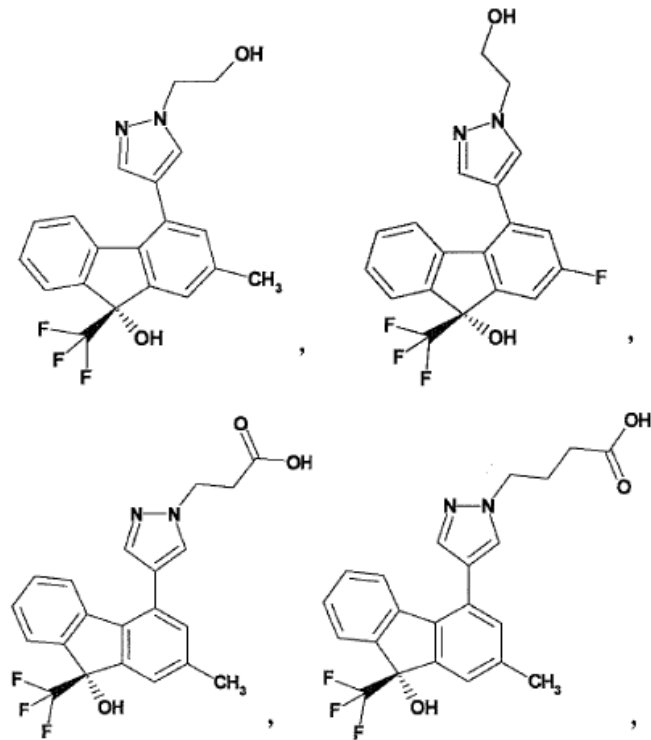
En otra realización, un compuesto específicamente preferente del compuesto representado por la fórmula [I] es el siguiente compuesto.

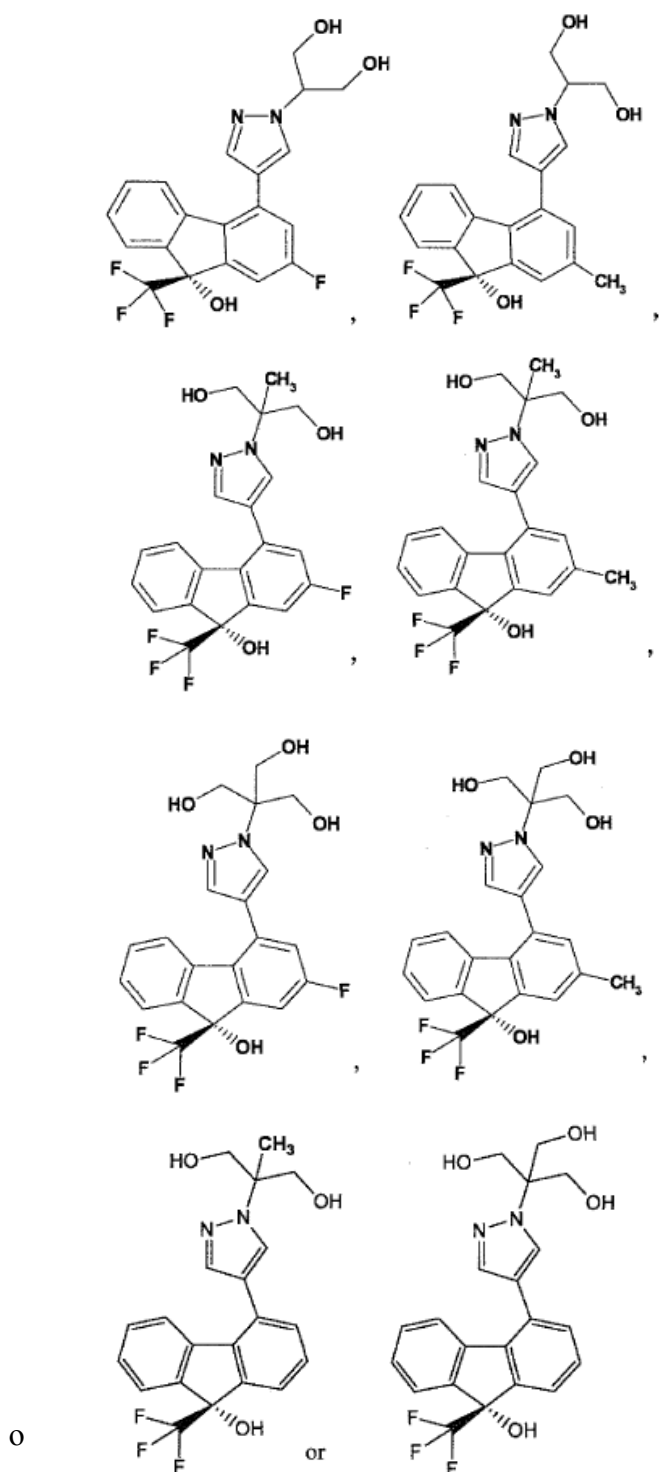






Particularmente preferente es el siguiente compuesto.





5 Una sal aceptable para uso farmacéutico del compuesto representado por la fórmula [I] (de aquí en adelante referido también como el compuesto de la presente invención) puede ser cualquier sal siempre que la misma forme una sal no tóxica con el compuesto de la presente invención. Los ejemplos del mismo incluyen sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con bases inorgánicas, sales con bases orgánicas, sales con aminoácidos y similares.

Los ejemplos de la sal con ácido inorgánico incluyen una sal con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y similares.

10 Los ejemplos de la sal con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico y similar.

Los ejemplos de sal con base inorgánica incluyen sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de amonio y similares.

Los ejemplos de la sal con base orgánica incluyen metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilenodiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, guanidina, piridina, picolina, colina, cinchonina, meglumina y similar.

Los ejemplos de la sal con aminoácido incluyen sales con lisina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico y similar.

Cuando se desea una sal de la fórmula [I], cada sal puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula [I] con una base inorgánica, base orgánica, ácido inorgánico, ácido orgánico o aminoácido de acuerdo a un procedimiento conocido.

El "solvato" es un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo donde una molécula del disolvente está coordinada, y también incluye hidratos. Como solvato, un solvato aceptable para uso farmacéutico es preferente e incluye, por ejemplo, hidrato, etanolato, dimetilsulfoxidato y similar del compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo. Los ejemplos específicos del mismo incluyen hemihidrato, monohidrato, dehidrato y monoetanolato del compuesto representado por la fórmula [I], monohidrato de sal de sodio, 2/3 etanolato de dihidrocloruro, y similar del compuesto representado por la fórmula [I].

El solvato puede obtenerse de acuerdo a un procedimiento conocido per se.

Además, el compuesto representado por la fórmula [I] puede etiquetarse con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ , etc.).

El derivado de deuterio donde  $^1\text{H}$  del compuesto representado por la fórmula [I] es sustituido con  $^2\text{H}(\text{D})$  está también contemplado en el compuesto representado por la fórmula [I].

Como el compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o un solvato del mismo, es preferente un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o un solvato del mismo, cada uno de los cuales es sustancialmente purificado. Es más preferente, un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o un solvato del mismo, cada uno de los cuales es purificado hasta una pureza de no menos que 80%.

En la presente memoria también se describe un profármaco del compuesto representado por la fórmula [I] que también puede ser un medicamento útil. El "profármaco" es un derivado del compuesto de la presente invención que tiene un grupo químicamente o metabólicamente degradable que, después de la administración al cuerpo, se restaura al compuesto original por, por ejemplo, hidrólisis, solvólisis o descomposición en condiciones fisiológicas, u demuestra eficacia inherente. Se considera que incluye un complejo no covalente, y una sal. El profármaco se utiliza para, por ejemplo, la mejora de la absorción en la administración oral, o la orientación a un resto diana.

Los ejemplos del resto modificado incluyen, en el compuesto de la presente invención, un grupo funcional altamente reactivo tal como un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo amino y similar.

Los ejemplos específicos del grupo modificador de hidroxilo incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo isobutirilo, un grupo pivaloilo, un grupo palmitoilo, un grupo benzoilo, un grupo 4-metilbenzoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dimetilaminometilcarbonilo, un grupo sulfo, un grupo alanilo, un grupo fumarilo, un grupo 3-carboxibenzoilo, un grupo 2-carboxietilcarbonilo y similar. Además, puede mencionarse la sal de sodio del grupo 3-carboxibenzoilo, grupo 2-carboxietilcarbonilo y similar.

Los ejemplos específicos del grupo modificador de carboxilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo pivaloilo, un grupo carboximetilo, un grupo dimetilaminometilo, un grupo 1-(acetiloxi)etilo, un grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, un grupo 1-(isopropiloxycarboniloxi)etilo, un grupo 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo bencilo, un grupo fenilo o, un grupo otolilo, un grupo morfolinoetilo, un grupo N,N-dietilcarbamoilmetilo, un grupo ftalidilo y similar.

Los ejemplos específicos del grupo modificador de amino incluyen un grupo terc-butilo, un grupo docosanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo alanilo, un grupo hexilcarbamoilo, un grupo pentilcarbamoilo, un grupo 3-metil-1-(acetilamino)propilcarbonilo, un grupo 1-sulfo-1-(3-etoxi-4-hidroxifenil)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo, un grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxicarbonilo, un grupo tetrahidrofuranoilo, un grupo pirrolidilmetilo y similar.

Los ejemplos de la "composición farmacéutica" incluyen preparaciones orales tal como comprimido, cápsula, gránulo, polvo, pastilla, jarabe, emulsión, suspensión y agentes parenterales similares, tal como preparación externa, supositorio, inyección, gotas para los ojos, preparación nasal, preparación pulmonar y similar.

La composición farmacéutica de la presente invención se produce de acuerdo con un procedimiento conocido en la

- 5 técnica de preparaciones farmacéuticas, mediante la mezcla de un compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo o un solvato del mismo con una cantidad adecuada de al menos un tipo de vehículo farmacéuticamente aceptable y similares según sea apropiado. Si bien el contenido del compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma farmacéutica, dosis y similares, el mismo es, por ejemplo, 0,1 a 100% en peso de la composición total.
- Los ejemplos del "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluyen varias sustancias de soporte inorgánicas o orgánicas convencionalmente utilizadas como materiales de preparación, por ejemplo, excipiente, disgregante, aglutinante, fluidificante, lubricante y similar para las preparaciones sólidas, y disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, agente tampón, agente suavizante y similar para preparaciones líquidas. Cuando sea necesario, además, se utiliza aditivos tal como conservante, antioxidante, colorante, agente edulcorante y similar
- 10 Los ejemplos de "excipiente" incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón de maíz, dextrina, celulosa microcristalina, celulosa cristalina, carmelosa, carmelosa de calcio, almidón de carboximetil sódico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, goma arábica y similares.
- 15 Los ejemplos de "desintegrante" incluyen carmelosa, calcio carmelosa, carmelosa de sodio, almidón de carboximetil sódico, croscamelosa de sodio, crospovidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa cristalina y similares.
- Los ejemplos del "ligante" incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, celulosa cristalina, sacarosa, dextrina, almidón, gelatina, carmelosa de sodio, goma arábica y similar.
- 20 Los ejemplos del "fluidizante" incluyen ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio y similares.
- Los ejemplos del "lubricante" incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y similares.
- Los ejemplos del "disolvente" incluyen agua purificada, etanol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.
- 25 Los ejemplos de los "agentes solubilizantes" incluyen propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.
- Los ejemplos del "agente de suspensión" incluyen cloruro de benzalconio, cafinelosa, hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, povidona, metilcelulosa, monoestearato de glicerol y similares.
- Los ejemplos de agente de isotonicidad" incluyen glucosa, D-sorbitol, cloruro de sodio, D-manitol y similares.
- 30 Los ejemplos del "agente tampón" incluyen hidrogenofosfato de sodio, acetato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio y similares.
- Los ejemplos del "agente suavizante" incluyen alcohol bencílico y similares.
- Los ejemplos del "conservante" incluyen parahidroxibenzoato de etilo, clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato de sodio, ácido sórbico y similares.
- 35 Los ejemplos del "antioxidante" incluyen sulfito de sodio, ácido ascórbico y similar.
- Los ejemplos del "colorante" incluyen colorantes alimentarios (por ejemplo, alimentos de color rojo No. 2 o 3, alimentos de color amarillo No. 4 o 5 etc.), β-caroteno y similares.
- Los ejemplos del "agente edulcorante" incluyen sacarina sódica, glicirricinato dipotásico, aspartamo y similares.
- 40 La composición farmacéutica de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, administración tópica, rectal, intravenosa, etc.) al ser humano así como mamíferos distintos de los seres humanos (por ejemplo, ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, gato, perro, cerdo, bovino, caballo, oveja, mono, etc.). La dosis varía dependiendo del sujeto de administración, enfermedad, síntomas, forma farmacéutica, vía de administración y similares. Por ejemplo, la dosis diaria para la administración oral a un paciente adulto (peso corporal: aproximadamente 60 kg) en general está dentro del intervalo de aproximadamente 1 mg a 1 g, en base al compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Esta cantidad se puede administrar en una a varias porciones.
- 45 El compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo tiene actividad inhibitoria contra piruvato dehidrogenasa quinasa (PDHK, particularmente PCHK2), y puede activar el piruvato dehidrogenasa (PDH) en forma efectiva. Por ello, el compuesto de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo puede utilizarse como un principio activo de un agente para el tratamiento o profilaxis de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de
- 50

5 resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer. Además, el compuesto puede utilizarse como un principio activo de un agente para el tratamiento o profilaxis de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar.

"Inhibir PDHK" significa inhibir específicamente la función de PDHK y eliminar o atenuar la actividad. "Inhibir PDHK", se inhibe preferentemente PDHK humana. Como "inhibidor de PDHK", se prefiere un "inhibidor humano de PDHK".

10 "Inhibir PDHK2" significa inhibir específicamente la función de PDHK2 y eliminar o atenuar la actividad. Por ejemplo, significa inhibir específicamente la función como PDHK2 en base a las condiciones en el Ejemplo Experimental 1 mencionado más abajo. "Inhibir PDHK2", se inhibe preferentemente PDHK2 humano. Como "inhibidor de PDHK2", se prefiere un "inhibidor de PDHK2 humano".

"Activar FDH" significa activar PDH en un órgano diana (por ejemplo, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, corazón, cerebro) y similares, cáncer o similares.

15 "Reducir el nivel de glucosa en sangre" significa disminuir la concentración de glucosa en la sangre (incluyendo en suero y plasma), preferentemente disminuir el alto nivel de glucosa en sangre, más preferentemente, disminuir el nivel de glucosa en sangre a un nivel normal para el ser humano.

20 El compuesto representado por el fórmula [I] mencionado más arriba o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo se puede utilizar en combinación con uno o una pluralidad de otros medicamentos (en lo sucesivo denominado también como fármaco concomitante) de acuerdo con un procedimiento empleado generalmente en el campo médico (en lo sucesivo denominado uso combinado).

25 El periodo de administración del compuesto representado por la fórmula [I] mencionado más arriba o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo, y un fármaco concomitante no es limitado, y se pueden administrar a un sujeto de administración como preparación de combinación, o ambas preparaciones se pueden administrar simultáneamente o en intervalos determinados. Además, la composición farmacéutica de la presente invención y un fármaco concomitante se pueden usar como medicamento en la forma de un kit. La dosis del fármaco concomitante es similar a la dosis clínicamente empleada y se puede seleccionar apropiadamente de acuerdo con el sujeto de administración, enfermedad, síntomas, forma de dosificación, vía de administración, tiempo de administración, combinación y similar. La forma de administración del fármaco concomitante no es particularmente limitada, y sólo necesita ser combinado con el compuesto de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

30 Los ejemplos del fármaco concomitante incluyen un agente para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes y similar, y 1 a 3 agentes de los mismos y el compuesto representado por la fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo puede utilizarse en combinación.

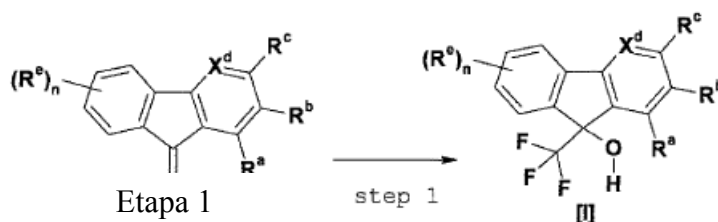
35 Los ejemplos del "agente para el tratamiento y/o profilaxis de diabetes" incluyen preparación de insulina, agente hiperglucémico de y similar.

A continuación, se explica un ejemplo del procedimiento de producción del compuesto que debe utilizarse para la realización de la presente invención. Sin embargo, el procedimiento de producción del compuesto de la presente invención no se limita al mismo.

40 Incluso si no se encuentra divulgación directamente correspondiente en los siguientes procedimientos de producción, las Etapas pueden ser modificadas para la producción eficiente del compuesto, tal como la introducción de un grupo protector en un grupo funcional con la desprotección en una etapa posterior, someter un grupo funcional como un precursor a cada etapa, seguido por la conversión en un grupo funcional deseado en una etapa adecuada, cambiar el orden de los procedimiento de producción y etapas, y similar.

45 El tratamiento después de la reacción en cada etapa puede ser convencional, donde se puede realizar la purificación y aislamiento según sea necesario de acuerdo con un procedimiento seleccionados apropiadamente de los procedimientos convencionales tal como cristalización, recristalización, destilación, partición, cromatografía en gel de sílice, HPLC preparativa y similares, una combinación de esos procedimientos.

Procedimiento de producción 1 (procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula [I])



donde cada símbolo es como se define más arriba.

(Etapa 1)

- 5 El compuesto [Ia] se hace reaccionar con trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente en presencia de un catalizador para permitir la trifluorometilación para dar éter de trimetilsililo del compuesto [1]. Después, el éter de trimetilsililo obtenido es hidrolizado para dar compuesto [1] como un racemato.

10 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc. y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

Los ejemplos del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de litio y similar; fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio, etc., y similar. Es preferente carbonato de potasio o acetato de litio.

- 15 La temperatura de reacción de la trifluorometilación es en general aproximadamente 0 a 50 °C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de la trifluorometilación es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 3 horas.

- 20 La cantidad de trimetil(trifluorometil)silano que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2,5 moles, por 1 mol del compuesto [Ia].

La cantidad del catalizador de la reacción de trifluorometilación que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,01 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,05 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto [Ia].

- 25 Los ejemplos del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo incluyen fluoruros de metales alcalinos tal como fluoruro de cesio y similar; sales de fluoruro de amonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio etc., y similar.

Cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado, la temperatura de reacción es en general aproximadamente -10 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

Cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado, el tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 5 minutos a 2 horas.

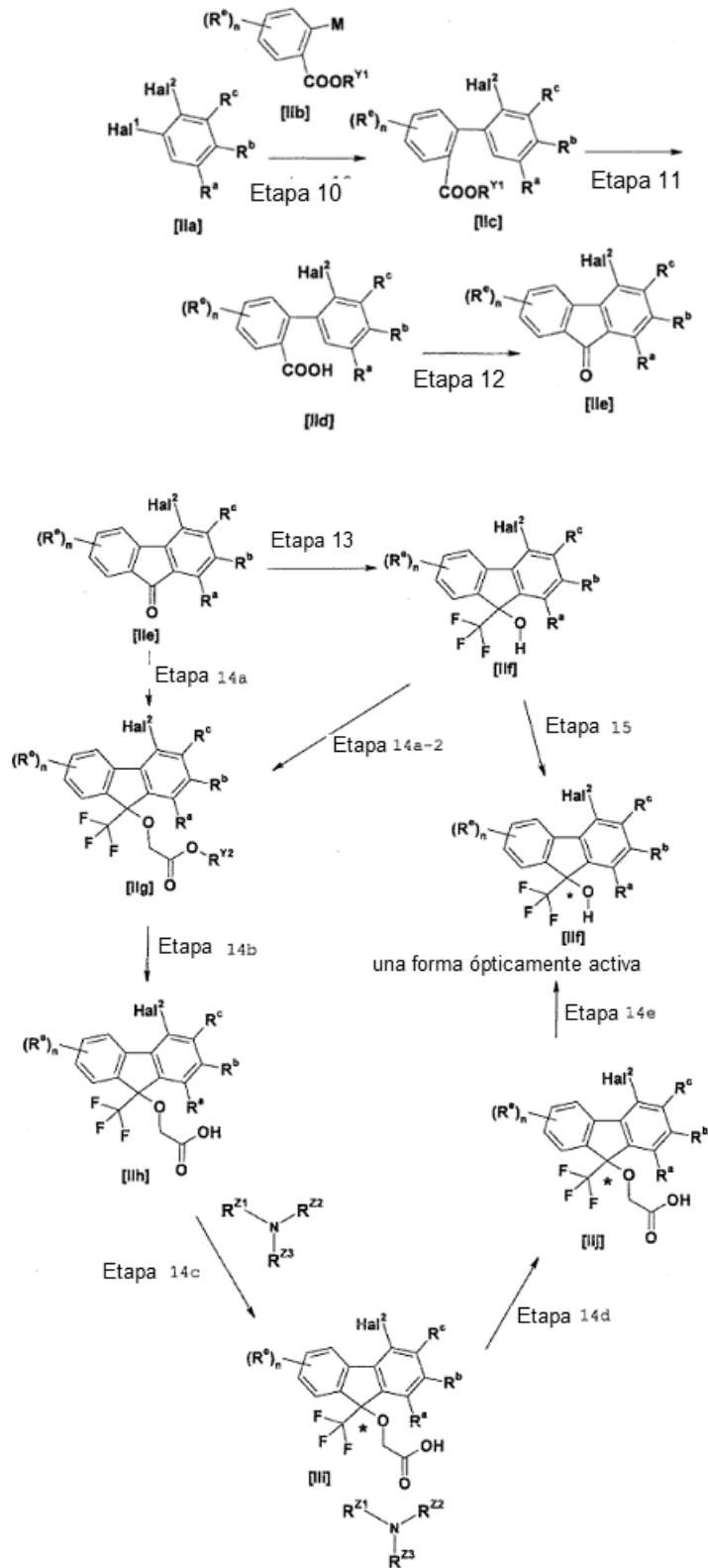
- 30 La cantidad del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [Ia].

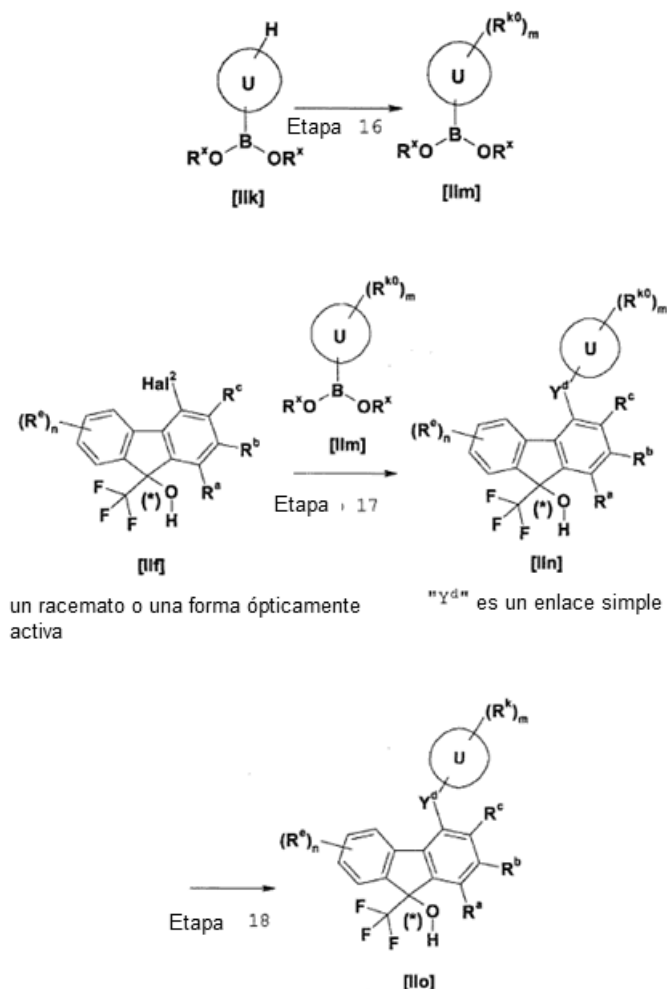
Cuando se desea el compuesto [I] ópticamente activo, el compuesto [I] ópticamente activo deseado puede obtenerse separando el racemato de acuerdo al procedimiento de cristalización preferencial, procedimiento de diastereómero, procedimiento de resolución óptica utilizando columna de fase estacionaria quiral y similar.

35



Procedimiento de producción 2 (procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula [II] donde Y<sup>d</sup> es un enlace simple (compuesto [Ilo]))





donde

- 5 "Hal<sup>1</sup>" es un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de bromo, un átomo de cloro o un átomo de yodo;
- "Hal<sup>2</sup>" es un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro o un átomo de bromo;
- "R<sup>Y1</sup>" y "R<sup>Y2</sup>" son iguales o diferentes y cada uno es un grupo protector carboxilo tal como un grupo alquilo C1-4 (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, t-butilo, etc.), un grupo bencilo y similar;
- 10 al menos uno de los sustituyentes "R<sup>Z1</sup>" a "R<sup>Z3</sup>" de amina tiene un centro asimétrico y una configuración estérica simple (por ejemplo, (R)-1-feniletil-1-ilo, (S)-1-feniletil-1-ilo, (R)-1-(1-naftil)etil-1-ilo, (S)-1-(1-naftil)etil-1-ilo, etc.), y el resto es, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, grupos alquilo tal como un grupo metilo, un grupo etilo y similar, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido tal como un grupo bencilo y similar, y similar;
- "M" es un grupo que incluye boro, zinc, estaño o similar, por ejemplo, ácido borónico, dialcoxiboro, halogenozinc, trialquilestaño y similar;
- 15 El sustituyente "R<sup>x</sup>" del compuesto de boro es, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo tal como un grupo metilo y similar, o cuando el mismo es "-B(OR<sup>x</sup>)<sub>2</sub>", dos R<sup>x</sup>, átomos de oxígeno y un átomo de boro unido al mismo en combinación opcionalmente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-d-oxaborolan-2-ilo o similar;
- "R<sup>k0</sup>" es un sustituyente capaz de la conversión en "R<sup>k</sup>" (por ejemplo, grupo (ciclo)alquilo, etc. sustituido por ácido carboxílico, carboxamida, alcohol, etc.) mediante varias reacciones de conversión del grupo funcional (por ejemplo, grupo (ciclo)alquilo, etc. sustituido por éster, éter, etc.);
- 20 "\*" es un centro asimétrico;
- un compuesto que tiene "\*" es una forma ópticamente activa;
- un compuesto que tiene "(" es un racemato o una forma ópticamente activa; y

otros símbolos son como se define más arriba.

(Etapa 10)

El compuesto [IIa] se hace reaccionar con el compuesto [IIb] en un disolvente en presencia de un catalizador de metal y una base para dar el compuesto [IIc].

- 5 Aquí, M del compuesto [IIb] es un grupo que contiene boro, zinc, estaño o similar. Los ejemplos del mismo incluyen ácido borónico, dialcoxiboro, halogenozinc, trialquilestaño y similar. Son preferentes dialcoxiboro y ácido borónico, y particularmente es preferente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

10 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similar; disolventes de amida tal como dimetilformamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de tolueno y agua.

15 Los ejemplos del catalizador de metal que debe utilizarse para la reacción incluyen aquellos que tienen paladio o níquel, y son preferentes paladio, particularmente preferentemente acetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

La cantidad del catalizador de metal que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,001 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,2 mol, por 1 mol del compuesto [IIa].

20 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen fosfatos de metales alcalinos tal como fosfato de tripotasio y similar; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio y similar; acetato de metales alcalinos tal como acetato de sodio y similar; bases orgánicas tal como trietilamina y similar, preferentemente fosfato de tripotasio.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente temperatura ambiente a 120°C, preferentemente aproximadamente 90 a 110°C.

25 El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 2 horas.

La cantidad de compuesto [IIb] que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IIa].

30 La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1,5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IIa].

(Etapa 11)

El compuesto [IIc] puede obtenerse sometiendo el compuesto [IIc] a hidrólisis de éster en un disolvente.

La hidrólisis de éster puede llevarse a cabo en condiciones generales, por ejemplo, en condiciones alcalinas o condiciones ácidas.

35 Cuando la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones alcalinas, el compuesto [IIc] se hace reaccionar, por ejemplo, en presencia de aproximadamente 1 a 20 mol de una base (hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, etc., y similar) por 1 mol del compuesto [IIc] en, por ejemplo, agua; disolventes de alcohol tal como metanol, etanol y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano etc., y similar, o un disolvente mixto de dos o más clases de los mismos en general a aproximadamente 0°C a 100°C durante aproximadamente 30 minutos a 1 día.

40 Para la reacción en condiciones ácidas, el compuesto [IIc] se hace reaccionar en presencia de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 100 moles de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) por 1 mol del compuesto [IIc] en, por ejemplo, agua; disolventes de ácido carboxílico tal como ácido acético y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, etc., y similar, o un disolvente mixto de dos o más clases de los mismos en general a aproximadamente 0°C a 100°C durante aproximadamente 30 minutos a 2 días.

(Etapa 12)

El compuesto [IIe] puede obtenerse por reacción de ciclación del compuesto [IIc] en presencia de un ácido sin disolvente o en un disolvente.

50 Los ejemplos del ácido que debe utilizarse para la reacción incluyen pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico y similar. La cantidad del mismo que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol a un gran exceso por 1 mol

del compuesto [IId]. Además, cuando se utiliza un disolvente, por ejemplo, ácido metanosulfónico, puede mencionarse ácido sulfúrico y similar. Esta reacción preferentemente se lleva a cabo sin un disolvente o en ácido metanosulfónico como disolvente.

5 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 50 a 200°C, preferentemente aproximadamente 80 a 180°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 3 horas.

(Etapa 13)

10 El compuesto [IIe] se hace reaccionar con trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente en presencia de un catalizador para permitir una reacción de trifluorometilación para dar éter de trimetilsililo del compuesto [IIf], y el éter de trimetilsililo producido es hidrolizado para dar el compuesto [IIf] como un racemato.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida etc., y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

15 Los ejemplos del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de litio y similar; fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio, etc., y similar. Es preferente el carbonato de potasio o acetato de litio.

20 La temperatura de reacción de la trifluorometilación es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de la trifluorometilación es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 3 horas.

La cantidad de trimetil(trifluorometil)silano que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2,5 moles, por 1 mol del compuesto [IIe].

25 La cantidad del catalizador para la reacción de trifluorometilación que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,01 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,05 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto [IIe].

Los ejemplos del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo incluyen fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de cesio y similar; sal de fluoruro de amonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio, etc., y similar.

30 Cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado, la temperatura de reacción es en general aproximadamente -10 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

Cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado, el tiempo de reacción es en general aproximadamente 1 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 5 minutos a 2 horas.

35 La cantidad del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IIe].

(Etapa 14)

Como procedimiento para obtener el compuesto [IIf] ópticamente activo, puede mencionarse un procedimiento que comprende las etapas 14a - 14e a partir del compuesto [IIe] o compuesto [IIf]. Mediante la selección de una amina ópticamente activa apropiada para este procedimiento, puede producirse la forma (+) o (-) del compuesto [IIf].

40 (Etapa 14a)

El compuesto [IIg] donde un resto de éster de ácido acético es introducido puede obtenerse por reacción de trifluorometilación e hidrólisis de éter de trimetilsililo de la misma manera que en la Etapa 13, seguido por la reacción con éster de ácido acético halogenado.

45 Los ejemplos del átomo de halógeno del éster de ácido acético halogenado que debe utilizarse incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Además, los ejemplos del grupo protector de carboxilo ( $R^{Y2}$ ) incluyen metilo, etilo, t-butilo y similar. En esta reacción, el éster de ácido acético halogenado es preferentemente bromoacetato de etilo.

50 Esta reacción de introducción del éster de ácido acético se lleva a cabo añadiendo directamente el éster de ácido acético halogenado a una mezcla del producto de reacción de trifluorometilación y el producto de la hidrólisis de éter de trimetilsililo.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 15 a 30°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 hora a 5 horas.

- 5 La cantidad del éster de ácido acético halogenado que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [Ile].

(Etapa 14a-2)

- 10 El compuesto [IIg] donde un resto de éster de ácido acético es introducido también puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IIf] aislado con éster de ácido acético halogenado. La reacción para introducir el éster de ácido acético se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto [IIf] con éster de ácido acético halogenado en presencia de 1 - 5 equivalentes (preferentemente, 2 equivalentes) de una base (por ejemplo, carbonato de potasio, etc.) a 0°C - 80°C (preferentemente, temperatura ambiente) durante 1 - 24 horas (preferentemente, durante toda la noche).

(Etapa 14b)

- 15 El compuesto [IIh] puede obtenerse por hidrólisis general de éster del compuesto [IIg] de la misma manera que en la Etapa 11 en un disolvente.

(Etapa 14c)

El compuesto [III], que es una sal de un diastereómero simple, puede obtenerse como un sólido mezclando el compuesto [IIh] con una amina ópticamente activa en un disolvente.

- 20 Los ejemplos de la amina ópticamente activa que debe utilizarse incluyen (R)-(+)-1-fenietilamina, (S)-(-)-1-fenietilamina, (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina, (S)-(-)-1-(1-naftil)-etilamina y similar.

La cantidad de la amina ópticamente activa que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,1 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,4 a 0,6 mol, por 1 mol del compuesto [IIh].

- 25 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de cetona tal como metil etil cetona, metil isobutil cetona y similar; disolventes de éster tal como acetato de etilo y similar; disolventes de éter tal como éter isopropílico etc., y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta etapa es metil etil cetona, metil isobutil cetona.

La temperatura para el mezclado es en general aproximadamente 0 a 100°C, preferentemente aproximadamente 20 a 70°C.

- 30 El tiempo para el mezclado es en general aproximadamente 1 hora a 10 días, preferentemente aproximadamente 1 a 5 días.

(Etapa 14d)

El compuesto [IIj] puede obtenerse tratando el compuesto [III] con una solución acuosa ácida en un disolvente para liberar ácido carboxílico.

- 35 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éster tal como acetato de etilo y similar; disolventes de éter tal como éter etílico y similar; disolventes de hidrocarburo tal como tolueno etc., y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es acetato de etilo.

Los ejemplos de la solución acuosa ácida que debe utilizarse incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similar.

- 40 La temperatura de tratamiento es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de tratamiento es en general aproximadamente 1 minutos a 2 horas.

La cantidad de la solución acuosa ácida que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol a gran exceso por 1 mol del compuesto [III].

- 45 (Etapa 14e)

El compuesto [IIf] ópticamente activo puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IIj] en un disolvente.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como

dimetilformamida y similar; disolventes de alcohol tal como alcohol t-butílico y similar; disolventes de éter tal como dioxano y similar; disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de dimetilformamida alcohol y t-butílico.

- 5 El reactivo que debe utilizarse para la reacción es preferentemente difenilfosforil azida, y la base que debe utilizarse para la reacción es una amina terciaria tal como trietilamina, N-etildisopropilamina y similar.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente 0 a 150°C, preferentemente aproximadamente 0 a 100°C.

- 10 El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 5 horas.

La cantidad de difenilfosforil azida que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 3 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 1,5 moles, por 1 mol del compuesto [IIj].

La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 3 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 1,5 moles, por 1 mol del compuesto [IIj].

- 15 (Etapa 15)

Mediante el tratamiento del compuesto [IIf] racémico utilizando una columna de fase estacionaria quiral y similar, un compuesto [IIf] ópticamente activo deseado puede separarse del otro isómero.

(Etapa 16)

- 20 El compuesto [IIm] puede obtenerse introduciendo R<sup>k0</sup> en el compuesto [IIk] en un disolvente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, fluoruro de cesio y similar.

Por ejemplo, cuando R<sup>k0</sup> es un grupo (ciclo) alquilo, el compuesto [IIm] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IIk] con haluro de (ciclo)alquilo tal como yoduro de (ciclo)alquilo y bromuro de (ciclo)alquilo, éster de ácido (ciclo)alquilsulfónico tal como tosilato de (ciclo)alquilo, o un compuesto carbonilo insaturado α,β tal como éster de ácido acrílico y similar en los disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similar o acetonitrilo.

25

(Etapa 17)

El compuesto [IIn] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IIf] en la forma de un racemato o una forma ópticamente activa con el compuesto [IIm] en un disolvente en presencia de un catalizador de metal, un ligando y una base.

- 30 El resto de ácido borónico del compuesto [IIm] es ácido borónico per se, o éster de ácido borónico, preferentemente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similar; disolventes de amida tal como dimetilformamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de tolueno y agua.

35

El catalizador de metal que debe utilizarse para la reacción es paladio tal como acetato de paladio(II), tris(dibencilidenocetona)dipaladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), con preferencia dada a acetato de paladio(II).

- 40 La cantidad del catalizador de metal que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,001 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,2 mol, por 1 mol del compuesto [IIf].

El ligando que debe utilizarse para la reacción es fosfeno tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y similar, con preferencia dada a 2-diciclohexilfosfino-2',5'-dimetoxibifenilo .

- 45 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen fosfato de metal alcalino tal como fosfato de tripotasio y similar; carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio y similar; hidrógenocarbonato de metal alcalino tal como hidrógenocarbonato de sodio y similar; acetato de metal alcalino tal como acetato de sodio y similar; base orgánica tal como trietilamina y similar, con preferencia dada al fosfato de tripotasio.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente temperatura ambiente a 120°C, preferentemente aproximadamente 90 a 110°C.

- 50 El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 3 horas.

La cantidad de compuesto [IIIm] que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IIIf].

La cantidad del ligando que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del catalizador de metal.

- 5 La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IIIf].

(Etapa 18)

El compuesto [IIo] objeto se obtiene del compuesto [IIIn] por conversión o desprotección del grupo funcional general.

- 10 Por ejemplo, cuando el compuesto [IIo] contiene un grupo hidroxilo, el compuesto puede convertirse por la eliminación del grupo protector hidroxilo o reducción de un éster del mismo, que es un precursor.

15 Por ejemplo, en el caso del primero, cuando un grupo hidroxilo es protegido por un grupo bencilo, el compuesto puede convertirse por reacción de hidrogenación catalítica. Cuando el grupo hidroxilo es protegido por un grupo sililo tal como grupo t-butildimetilsililo y similar, el compuesto puede convertirse por desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio o similar. Cuando diol es protegido por un cetal tal como acetona y similar, el compuesto puede convertirse por la desprotección con ácido tal como p-toluenosulfonato de piridinio y similar. En el caso del último, por ejemplo, el compuesto puede convertirse mediante una reacción de reducción de hidruro utilizando borohidruro de sodio, hidruro de aluminio litio o similar en un disolvente simple tal como tetrahidrofurano, tetrahidropirano, agua y similar o una mezcla de los mismos. Alternativamente, es posible la conversión mediante la conversión del éster en ácido carboxílico en condiciones de hidrólisis general, y reduciendo el ácido con un agente reductor tal como borano y similar.

20

Como alternativa, el compuesto [IIo] que tiene un grupo hidroxilo puede obtenerse también por la introducción de un nuevo grupo hidroxilo. Por Ejemplo, un grupo hidroximetilo puede introducirse haciendo reaccionar el compuesto [IIIn] que tiene un éster con paraformaldehído en presencia de una base tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similares. Como alternativa, el compuesto [IIo] que tiene un grupo hidroxilo puede obtenerse también introduciendo un grupo formilo haciendo reaccionar el compuesto [IIIn] que tiene un éster con éster de ácido fórmico tal como formato de etilo, formato de t-butilo y similares en presencia de una base tal como hidruro de sodio, t-butóxido potásico y similares, seguido de reducción con hidruro.

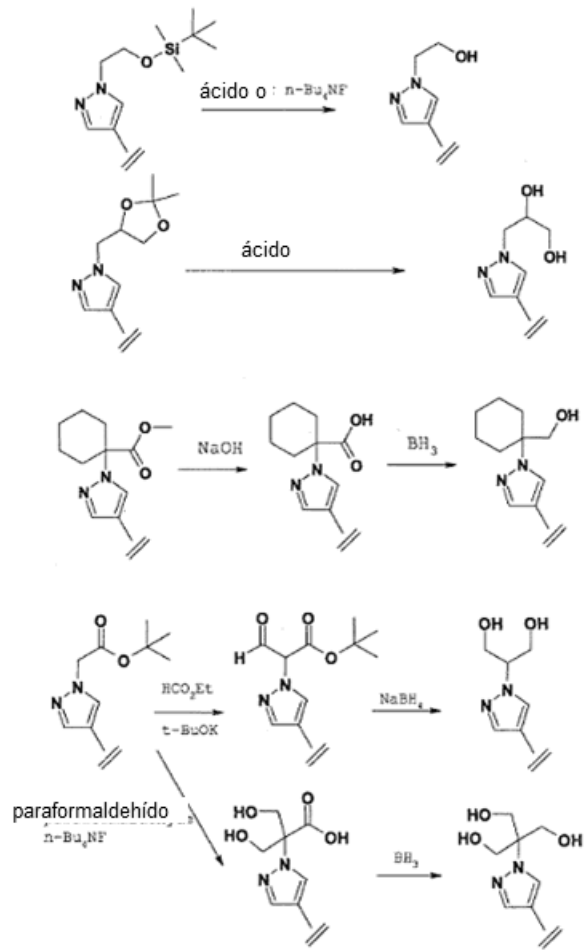
25

30 Cuando el compuesto [IIo] tiene un ácido carboxílico, el compuesto [IIo] puede obtenerse haciendo reaccionar un éster del compuesto [IIIn] de la misma manera que en la Etapa 11 en condiciones generales de hidrólisis. Por ejemplo, cuando el compuesto [IIIn] es éster t-butílico éste puede convertirse en el compuesto [IIo] en condiciones ácidas tal como ácido trifluoroacético y similar.

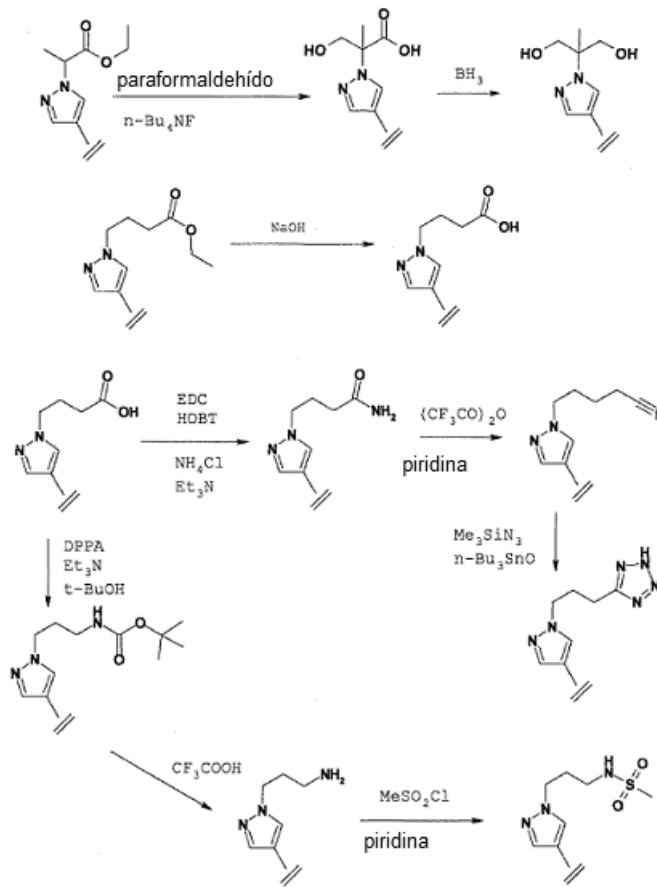
35 Cuando el compuesto [IIo] tiene un anillo de tetrazol, el anillo de tetrazol puede introducirse haciendo reaccionar un grupo ciano con trimetilsililazida o similar. Un grupo ciano puede introducirse convirtiendo el ácido carboxílico y similar en una amida y deshidratando la amida con anhídrido trifluoroacético y similar, o mediante el uso de un agente alquilante que tiene un grupo ciano y similar.

40 Cuando el compuesto [IIo] tiene un grupo sulfonamida, un grupo sulfonamida puede introducirse por amidación de un grupo amino con cloruro de sulfonilo o similar. El grupo amino puede introducirse sometiendo el ácido carboxílico a una reacción de redistribución, haciendo reaccionar haluro de alquilo con una fuente amino tal como sal de ftalamida potásica o similar.

El caso donde el anillo U es pirazol en la etapa para obtener el compuesto [Ilo] a partir del compuesto [IIn] por la conversión del grupo funcional se ejemplifica más abajo.

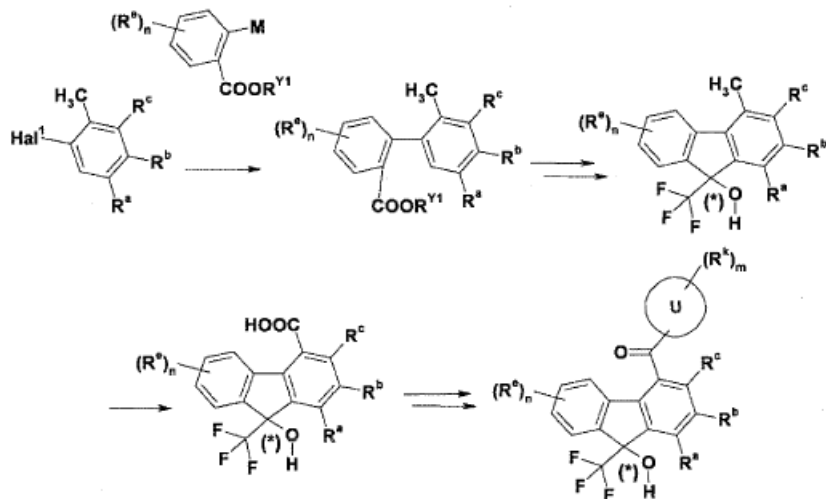






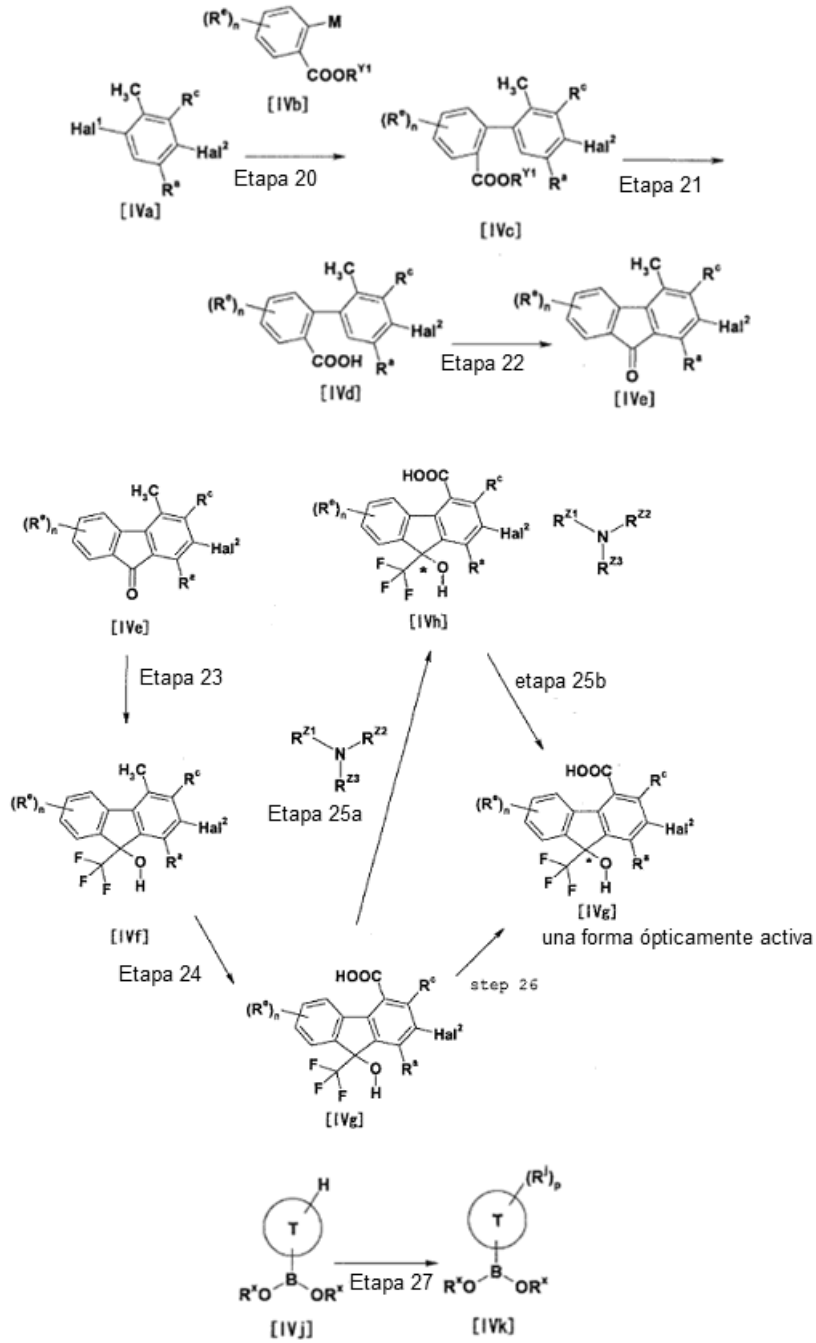
Cuando  $Y^d$  es enlace  $-C(=O)-$ , el compuesto puede sintetizarse mediante una reacción de amidación del correspondiente ácido carboxílico o un derivado activado del mismo con amina cíclica y similar, una reacción con un reactivo organometálico cíclico o similar.

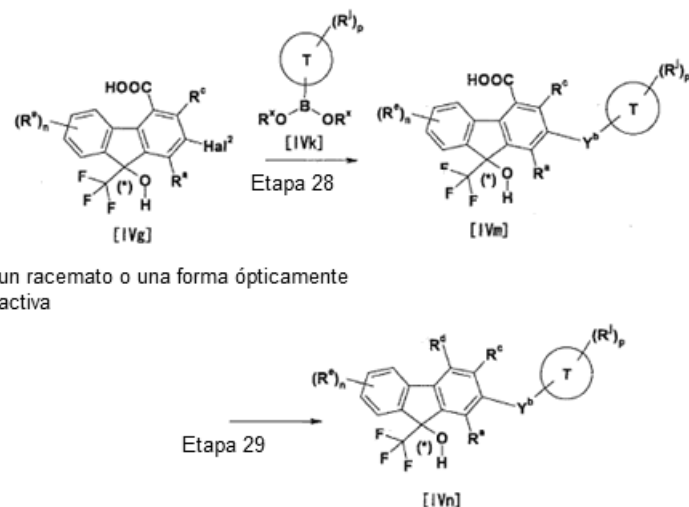
5 Por ejemplo, varios derivados pueden sintetizarse mediante la siguiente etapa.



donde cada símbolo es como se define más arriba.

El procedimiento de producción 3 (procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula [IV] donde  $Y^b$  es un enlace simple (compuesto [IVn]))





un racemato o una forma ópticamente activa

donde cada símbolo es como se define más arriba.

(Etapa 20)

5 El Compuesto [IVc] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVa] con el compuesto [IVb] en un disolvente en presencia de un catalizador de metal y una base.

Aquí, M en el compuesto [IVb] es un grupo que contiene boro, zinc, estaño o similar y, *por ejemplo*, pueden mencionarse ácido borónico, dialcoxiboro, halogenozinc, trialquilestaño y similar. El mismo es preferentemente dialcoxiboro o ácido borónico, particularmente preferentemente 4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

10 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similar; disolventes de amida tal como dimetilformamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de tolueno y agua.

15 Un catalizador de metal que debe utilizarse para la reacción es uno que contiene paladio o níquel. Es preferente paladio, particularmente preferentemente acetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) o tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

La cantidad del catalizador de metal que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,001 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,2 mol, por 1 mol del compuesto [IVa].

20 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen fosfatos de metales alcalinos tal como fosfato de tripotasio y similar; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de sodio y similar; bases orgánicas tal como trietilamina y similar, con preferencia dada al fosfato de tripotasio.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente temperatura ambiente a 120°C, preferentemente aproximadamente 90 a 110°C.

25 El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 2 horas.

La cantidad de compuesto [IVb] que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IVa].

30 La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1,5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IVa].

(Etapa 21)

El compuesto [IVd] puede obtenerse sometiendo el compuesto [IVc] a hidrólisis con éster en un disolvente.

La hidrólisis con éster puede llevarse a cabo en condiciones generales y, por ejemplo, en condiciones alcalinas o condiciones ácidas.

35 Cuando la misma se lleva a cabo en condiciones alcalinas, el compuesto [IVc] se hace reaccionar, por ejemplo, en

5 presencia de aproximadamente 1 a 20 moles de una base (hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similar etc.) por 1 mol del compuesto [IVc] en, por ejemplo, agua; disolventes de alcohol tal como metanol, etanol y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, etc., y similar, o un disolvente mixto de dos o más clases de los mismos en general a aproximadamente 0°C a 100°C durante aproximadamente 30 minutos a 1 día.

10 Cuando la misma se lleva a cabo en condiciones ácidas, el compuesto [IVc] se hace reaccionar, por ejemplo, en presencia de aproximadamente 0,1 a 100 moles de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) por 1 mol del compuesto [IVc] en presencia de, por ejemplo, agua; disolventes de ácido carboxílico tal como ácido acético y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, etc., y similar, o un disolvente mixto de dos o más clases de los mismos en general a aproximadamente 0°C a 100°C durante aproximadamente 30 minutos a 2 días.

(Etapa 22)

El compuesto [IVe] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVd] hasta ciclación en presencia de un ácido con o sin un disolvente.

15 Los ejemplos del ácido que debe utilizarse para la reacción incluyen pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico y similar. La cantidad del mismo que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol hasta un gran exceso, por 1 mol del compuesto [IVd]. Cuando se utiliza un disolvente, por ejemplo, pueden mencionarse ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico y similar. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente sin disolvente o en ácido metanosulfónico como un disolvente.

20 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 50 a 200°C, preferentemente aproximadamente 80 a 180°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 3 horas.

(Etapa 23)

25 El compuesto [IVe] se hace reaccionar con trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente en presencia de un catalizador para llevar a cabo una reacción de trifluorometilación para dar un éter de trimetilsililo del compuesto [IVf], después el éter de trimetilsililo resultante es hidrolizado para dar compuesto [IVf] como un racemato.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similar y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

30 Los ejemplos del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de litio y similar; fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similar y similar, con preferencia dada al carbonato de potasio o acetato de litio.

35 La temperatura de reacción de la trifluorometilación es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de la trifluorometilación es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 3 horas.

La cantidad de trimetil(trifluorometil)silano que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2,5 moles, por 1 mol del compuesto [IVe].

40 La cantidad del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación es en general aproximadamente 0,01 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,05 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto [IVe].

Los ejemplos del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo incluyen fluoruro de metales alcalinos tal como fluoruro de cesio y similar; sales de fluoruro de amonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similar y similar.

45 La temperatura de reacción cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado es en general aproximadamente -10 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción cuando éter de trimetilsililo es hidrolizado es en general aproximadamente 1 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 5 minutos a 2 horas.

50 La cantidad del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis del éter de trimetilsililo es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IVe].

(Etapa 24)

El compuesto [IVg] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVf] en un disolvente en presencia de un oxidante.

- 5 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen agua, piridina, alcohol t-butílico, acetona, ácido acético, ácido sulfúrico y similar. Éstos pueden utilizarse solos o en una mezcla con agua. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de agua y piridina.

Los ejemplos del oxidante que debe utilizarse para la reacción incluyen permanganatos tal como permanganato de potasio y similar, cromatos tal como cromato de sodio y similar y similar, con preferencia dada al permanganato de potasio.

- 10 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 0 a 120°C, preferentemente 50 a 110°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 a 8 horas.

La cantidad de permanganato de potasio que debe utilizarse es en general aproximadamente 2 a 20 mol, preferentemente aproximadamente 2 a 10 mol, por 1 mol del compuesto [IVf].

- 15 (Etapa 25)

Como un procedimiento para obtener el compuesto ópticamente activo [IVg], un procedimiento incluye las Etapas 25a - 25b a partir del compuesto racémico [IVg]. En este procedimiento, la forma (+) o (-) del compuesto [IVg] puede producirse seleccionando en forma apropiada una amina ópticamente activa.

(Etapa 25a)

- 20 El compuesto [IVh], que es una sal de diastereómero simple, puede obtenerse como un sólido mezclando el compuesto [IVg] con la amina ópticamente activa en un disolvente.

Los ejemplos de la amina ópticamente activa que debe utilizarse incluyen (R)-(+)-1-feniletilamina, (S)-(-)-1-feniletilamina, (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina, (S)-(-)-1-(1-naftil)-etilamina y similar.

- 25 La cantidad de amina ópticamente activa que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,1 a 1,5 moles, preferentemente aproximadamente 0,4 a 1 mol, por 1 mol del compuesto [IVg].

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éster tal como acetato de etilo y similar; disolventes de éter tal como éter isopropílico y similar; disolventes de cetona tal como metil etil cetona, metil isobutil cetona y similar y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta etapa es acetato de etilo.

- 30 La temperatura para el mezclado es en general aproximadamente 0 a 100°C, preferentemente aproximadamente 15 a 30°C.

El tiempo para mezclar es en general aproximadamente 1 hora a 10 días, preferentemente aproximadamente 1 día a 3 días.

(Etapa 25b)

- 35 El compuesto ópticamente activo [IVg] puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto [IVh] con solución acuosa ácida en un disolvente, y liberando ácido carboxílico .

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éster tal como acetato de etilo y similar; disolventes de éter tal como éter etílico y similar; disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es acetato de etilo.

- 40 Los ejemplos de la solución acuosa ácida que debe utilizarse incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similar.

La temperatura de tratamiento es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de tratamiento es en general aproximadamente 1 minutos a 2 horas.

- 45 La cantidad de la solución acuosa ácida que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol a gran exceso por 1 mol del compuesto [IVh].

(Etapa 26)

Mediante el tratamiento del compuesto racémico [IVg] utilizando una columna de fase estacionaria quiral y similar, un compuesto [IVg] ópticamente activo deseado puede separarse del otro isómero.

La columna de fase estacionaria quiral que debe utilizarse es, por ejemplo, Daicel, CHIRALCEL OD-RH.

- 5 Los ejemplos del disolvente para la separación incluyen una solución mixta de acetonitrilo y tampón de fosfato donde la relación de composición del mismo es constante o varía.

Para la separación, se utiliza un aparato de cromatografía líquida de alto desempeño convencional, que se lleva a cabo mientras se monitorea con un detector tal como absorción ultravioleta y similar.

(Etapa 27)

- 10 El compuesto [IVk] puede obtenerse introduciendo  $R^j$  en el compuesto [IVj] en un disolvente en presencia de una base tal como carbonato de potasio y similar.

15 Por ejemplo, cuando  $R^3$  es un grupo (ciclo)alquilo, el compuesto [IVk] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVj] con haluro de (ciclo)alquilo tal como yoduro de (ciclo)alquilo, éster de ácido (ciclo)alquil sulfónico tal como tosilato de (ciclo)alquilo o similar en disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similar o acetonitrilo.

(Etapa 28)

El compuesto [IVm] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVg] en la forma de un racemato o una forma ópticamente activa con el compuesto [IVk] en un disolvente en presencia de un catalizador de metal, un ligando y una base.

- 20 El resto de ácido borónico del compuesto [IVk] es ácido borónico per se, o éster de ácido borónico, preferentemente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

25 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similar; disolventes de amida tal como dimetilformamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de dioxano y agua.

El catalizador de metal que debe utilizarse para la reacción es paladio, por ejemplo, acetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), con preferencia dada al acetato de paladio(II).

- 30 La cantidad del catalizador de metal que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,001 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,2 mol, por 1 mol del compuesto [IVg].

El ligando que debe utilizarse para la reacción es fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo y similar. Es preferente 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo.

35 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen fosfatos de metales alcalinos tal como fosfato de tripotasio y similar; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio y similar; acetato de metales alcalinos tal como acetato de sodio y similar, con preferencia dada al fosfato de tripotasio.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente temperatura ambiente a 120°C, preferentemente aproximadamente 90 a 110°.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 3 horas.

- 40 La cantidad de compuesto [IVk] que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IVg].

La cantidad del ligando que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del catalizador de metal.

- 45 La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IVg].

(Etapa 29)

El compuesto [IVn] objeto se obtiene a partir del compuesto [IVm] por conversión o desprotección del grupo funcional

general.

5 Por ejemplo, cuando el compuesto [IVn] contiene carboxamida, el compuesto puede obtenerse haciendo reaccionar el ácido carboxílico con amina para permitir la amidación con, por ejemplo, un agente de condensación tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y similar en presencia de 1-hidroxibenzotriazol hidratado en un disolvente tal como dimetilformamida, cloroformo y similar. En este caso, el ácido carboxílico puede convertirse con antelación en cloruro de ácido, anhídrido de ácido mixto o similar, y hacerse reaccionar con amina para permitir la amidación, por lo que puede obtenerse el compuesto [IVn] que contiene carboxamida.

10 Cuando el compuesto [IVn] tiene un éster, se necesita llevar a cabo una reacción de esterificación general con alcohol. Por ejemplo, el ácido carboxílico puede convertirse con antelación en un cloruro de ácido, y hacerse reaccionar con alcohol en presencia de una base tal como piridina y similar sin disolvente o en cloroformo, por lo que puede obtenerse el compuesto [IVn] que tiene un éster. El compuesto [IVn] que tiene un éster también puede obtenerse haciendo reaccionar el ácido carboxílico con haluro de alquilo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en, por ejemplo, dimetilformamida.

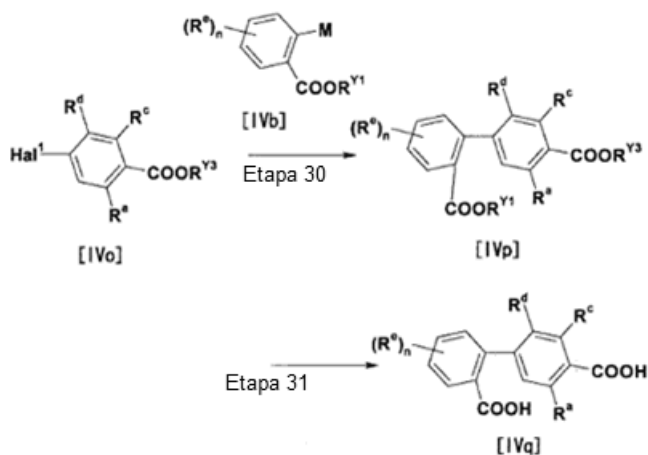
15 Cuando el compuesto [IVn] contiene un grupo hidroxilo, éste puede obtenerse por reducción de ácido carboxílico o una reacción con un reactivo organometálico. En el caso del primero, por ejemplo, el compuesto [IVn] que contiene un grupo hidroxilo puede obtenerse llevando a cabo una reacción de reducción de hidruro utilizando borano, litio hidruro de aluminio y similar en un disolvente simple o mixto de éter etílico, tetrahidrofurano, tetrahidropirán y similar.

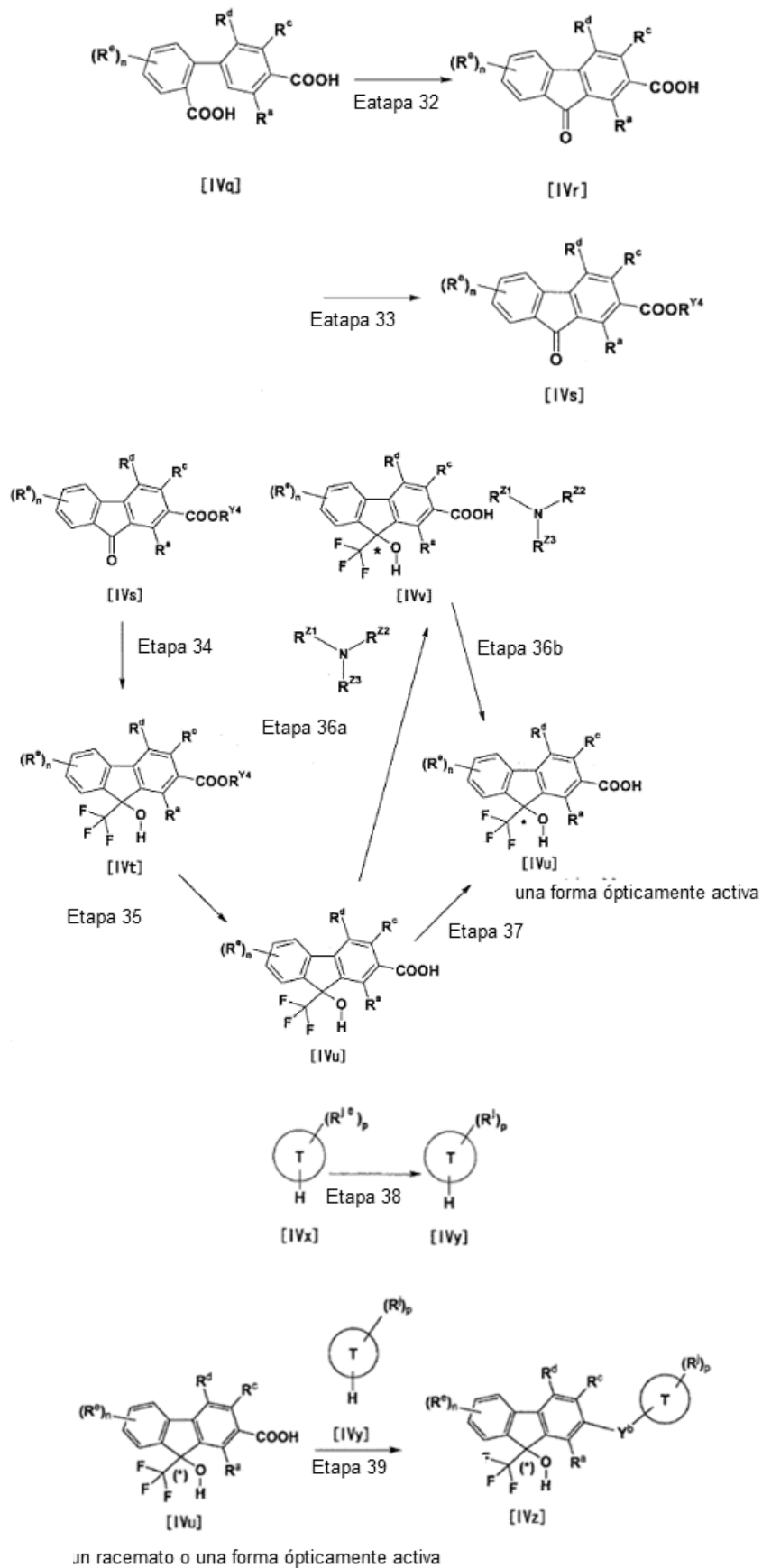
20 Cuando  $Y^b$  es un enlace amina ( $-NR^{b16}$ -), el compuesto [IVn] donde  $Y^b$  es un enlace amina puede sintetizarse sometiendo el compuesto [IVg] a una reacción de condensación con compuesto de amina o similar en presencia de un catalizador tal como paladio y similar.

Cuando  $Y^b$  es alcanodiilo, el compuesto [IVn] donde  $Y^b$  es alcanodiilo puede sintetizarse sometiendo el compuesto [IVg] a una reacción de condensación con un compuesto de zinc orgánico y similar en presencia de un catalizador tal como paladio y similar.

25 Cuando  $Y^b$  es alquendiilo, el compuesto [IVn] donde  $Y^b$  es alquendiilo puede sintetizarse sometiendo el compuesto [IVg] a una reacción de condensación con un compuesto de alqueniilboro y similar en presencia de un catalizador tal como paladio y similar.

Procedimiento de producción 4 (procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula [IV] donde  $Y^b$  es enlace  $-C(=O)-$  (compuesto [IVz]))







donde

"R<sup>Y3</sup>" y "R<sup>Y4</sup>" son iguales o diferentes y cada uno es un grupo protector de carboxilo tal como un grupo alquilo C1-4 (por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo t-butilo, etc.), un grupo bencilo y similar;

5 "R<sup>i0</sup>" es un sustituyente (por ejemplo, un grupo carboxilo etc.) que puede convertirse en "R<sup>i</sup>" (por ejemplo, un grupo carbamilo, etc.) mediante varias reacciones de conversión del grupo funcional, y otros símbolos son como se define más arriba.

(Etapa 30)

El compuesto [IVp] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVo] con compuesto [IVb] en un disolvente, en presencia de un catalizador de metal y una base.

10 Aquí, M del compuesto [IVb] es un grupo que contiene boro, zinc, estaño o similar. Los ejemplos del mismo incluyen ácido borónico, dialcoxiboro, halogenozinc, trialquilestaño y similar. Son preferentes dialcoxiboro y ácido borónico, y particularmente es preferente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

15 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similar; disolventes de amida tal como dimetilformamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de tolueno y agua.

20 Los ejemplos del catalizador de metal que debe utilizarse para la reacción incluyen aquellos que tienen paladio o níquel, y son preferentes paladio, y particularmente son preferentes acetato de paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0).

La cantidad del catalizador de metal que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,001 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,2 mol, por 1 mol del compuesto [IVo].

25 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen fosfatos de metales alcalinos tal como fosfato de tripotasio y similar; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de sodio y similar; bases orgánicas tal como trietilamina y similar, con preferencia dada a fosfato de tripotasio.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente temperatura ambiente a 120°C, preferentemente aproximadamente 90 a 110°.

30 El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 2 horas.

La cantidad de compuesto [IVb] que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IVo].

35 La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1,5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IVo].

(Etapa 31)

El compuesto [IVq] puede obtenerse sometiendo el compuesto [IVp] a hidrólisis de éster en un disolvente.

La hidrólisis de éster puede llevarse a cabo en condiciones generales, por ejemplo, en condiciones alcalinas o condiciones ácidas.

40 Cuando la hidrólisis se lleva a cabo en condiciones alcalinas, el compuesto [IVp] se hace reaccionar, por ejemplo, en presencia de aproximadamente 1 a 20 mol de una base (hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio etc., y similar) por 1 mol del compuesto [IVp] en, por ejemplo, agua; disolventes de alcohol tal como metanol, etanol y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano etc., y similar, o un disolvente mixto de dos o más clases de los mismos en general a aproximadamente 0°C a 100°C durante  
45 aproximadamente 30 minutos a 1 día.

Para la reacción en condiciones ácidas, el compuesto [IVp] se hace reaccionar en presencia de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a 100 mol de un ácido (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico etc.) por 1 mol del compuesto [IVp] en, por ejemplo, agua; disolventes de ácido carboxílico tal como ácido acético y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano, etc., y similar, o un disolvente mixto de dos o más clases de los mismos en general a  
50 aproximadamente 0°C a 100°C durante aproximadamente 30 minutos a 2 días.

## (Etapa 32)

El compuesto [IVr] puede obtenerse por reacción de ciclación del compuesto [IVq] en presencia de un ácido sin disolvente o en un disolvente.

5 Los ejemplos del ácido que debe utilizarse para la reacción incluyen pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico y similar. La cantidad del mismo que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol a un gran exceso por 1 mol del compuesto [IVq]. Además, cuando se utiliza un disolvente, por ejemplo, puede mencionarse ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico y similar. Esta reacción preferentemente se lleva a cabo sin un disolvente o en ácido metanosulfónico como disolvente.

10 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 50 a 200°C, preferentemente aproximadamente 80 a 180°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 3 horas.

## (Etapa 33)

15 El compuesto [IVs] puede obtenerse por reacción de esterificación del compuesto [IVr] con haluro de alquilo en un disolvente en presencia de una base.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

20 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar, hidruros de metales alcalinos tal como hidruro de sodio y similar; hidróxido de metal alcalinos tal como hidróxido de sodio y similar, y similar; con preferencia dada al carbonato de potasio.

Los ejemplos del halógeno del haluro de alquilo que debe utilizarse para la reacción incluyen yodo, bromo y similar, y los ejemplos del alquilo incluyen metilo, etilo y similar. Es preferente para esta etapa yoduro de metilo.

25 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 0 a 100°C, preferentemente aproximadamente 0 a 80°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 10 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 12 horas.

La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IVr].

30 La cantidad del haluro de alquilo que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [IVr].

## (Etapa 34)

35 El compuesto [IVs] se hace reaccionar con trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente en presencia de un catalizador para llevar a cabo una reacción de trifluorometilación para dar a éter de trimetilsililo del compuesto [IVt], después el éter de trimetilsililo resultante es hidrolizado para dar el compuesto [IVt] como un racemato.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similar, y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

40 Los ejemplos del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de litio y similar; fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similar; y similar, con preferencia dada al carbonato de potasio y acetato de litio.

La temperatura de reacción de trifluorometilación es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

45 El tiempo de reacción de trifluorometilación es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 3 horas.

La cantidad de trimetil(trifluorometil)silano que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2,5 moles, por 1 mol del compuesto [IVs].

La cantidad del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación es en general

aproximadamente 0,01 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,05 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto [IVs].

Los ejemplos del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo incluyen fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de cesio y similar; sales de fluoruro de amonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similar; y similar.

- 5 La temperatura de reacción cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado es en general aproximadamente -10 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción cuando el éter de trimetilsililo es hidrolizado es en general aproximadamente 1 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 5 minutos a 2 horas.

- 10 La cantidad del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [IVs].

(Etapa 35)

El compuesto [IVu] puede obtenerse sometiendo el compuesto [IVt] a hidrólisis de éster en un disolvente en condiciones alcalinas.

- 15 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen agua, disolventes de alcohol tal como metanol, etanol y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, dioxano y similar; y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. Los disolventes preferentes para esta reacción es un disolvente mixto de agua, metanol y tetrahidrofurano.

Los ejemplos del álcali que debe utilizarse para la reacción incluyen hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio y similar, y similar, con preferencia dada al hidróxido de sodio.

- 20 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 0 a 120°C, preferentemente aproximadamente 0 a 90°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 10 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 12 horas.

- 25 La cantidad de álcali que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol a gran exceso, preferentemente aproximadamente 1 a 10 moles, por 1 mol del compuesto [IVt].

(Etapa 36)

Como un procedimiento para obtener el compuesto [IVu] ópticamente activo, un procedimiento incluye las Etapas 36a - 36b a partir de un compuesto [IVu] racémico. En este procedimiento, la forma (+) o (-) del compuesto [IVu] puede producirse seleccionando en forma apropiada una amina ópticamente activa.

- 30 (Etapa 36a)

El compuesto [IVv], que es una sal de un diastereómero simple, puede obtenerse como un sólido mezclando el compuesto [IVu] con una amina ópticamente activa en un disolvente.

Los ejemplos de la amina ópticamente activa que debe utilizarse incluyen (R)-(+)-1-feniletilamina, (S)-(-)-1-feniletilamina, (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina, (S)-(-)-1-(1-naftil)-etilamina y similar.

- 35 La cantidad de la amina ópticamente activa que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,1 a 1,5 mol, preferentemente aproximadamente 0,4 a 1 mol, por 1 mol del compuesto [IVu].

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éster tal como acetato de etilo y similar; disolventes de éter tal como éter etílico y similar; y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta etapa es acetato de etilo.

- 40 La temperatura para el mezclado es en general aproximadamente 0 a 100°C, preferentemente aproximadamente 15 a 80°C.

El tiempo de mezclado es en general aproximadamente 1 hora a 10 días, preferentemente aproximadamente 1 a 12 horas.

(Etapa 36b)

- 45 El compuesto [IVu] ópticamente activo puede obtenerse mediante el tratamiento del compuesto [IVv] con solución acuosa ácida en un disolvente, y liberando ácido carboxílico.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse incluyen disolventes de éster tal como acetato de etilo y similar;

disolventes de éter tal como éter etílico y similar; disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es acetato de etilo.

Los ejemplos de la solución acuosa ácida que debe utilizarse incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similar.

- 5 La temperatura de tratamiento es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de tratamiento es en general aproximadamente 1 minutos a 2 horas.

La cantidad de la solución acuosa ácida que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 mol a gran exceso por 1 mol del compuesto [IVv].

- 10 (Etapa 37)

Mediante el tratamiento del compuesto racémico [IVu] utilizando una columna de fase estacionaria quiral y similar, un compuesto [IVu]ópticamente activo deseado puede separarse del otro isómero.

La columna de fase estacionaria quiral que debe utilizarse es, por ejemplo, Daicel, CHIRALCEL OD-RH.

- 15 Los ejemplos del disolvente para la separación incluyen una solución mixta de acetonitrilo y tampón de fosfato donde la relación de la composición de la misma es constante o varía.

Para la separación, se utiliza un aparato de cromatografía líquida de alto desempeño convencional, que se lleva a cabo mientras se monitorea con un detector tal como absorción ultravioleta y similar.

(Etapa 38)

- 20 El compuesto [IVy] puede obtenerse convirtiendo un precursor en R<sup>i0</sup> del compuesto [IVx] en un grupo funcional en R<sup>j</sup> del compuesto [IVy].

Por ejemplo, cuando R<sup>j</sup> contiene amida, el compuesto [IVy] que tiene amida en R<sup>j</sup> puede obtenerse por reacción de amidación del compuesto [IVx] que tiene ácido carboxílico para R<sup>i0</sup> con amina en presencia de un agente de condensación tal como hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y similar y 1-hidroxibenzotriazol hidratado en un disolvente tal como dimetilformamida, cloroformo y similar.

- 25 Cuando un grupo funcional influenciado por la conversión de un precursor en R<sup>j</sup> del compuesto [IVx] en un grupo funcional en R<sup>j</sup> del compuesto [IVy] está presente en otra parte del compuesto [IVx], un grupo protector puede introducirse según corresponda. Por ejemplo, cuando un grupo amino está presente en otra parte durante la producción del compuesto [IVy] que tiene amida en R<sup>j</sup> por amidación del compuesto [IVx] que tiene ácido carboxílico para R<sup>i0</sup>, un grupo protector tal como grupo t-butiloxicarbonilo, grupo benziloxicarbonilo y similar es introducido en el grupo amino mediante un procedimiento convencional, se lleva a cabo una reacción de amidación deseada, y después se lleva a cabo la desprotección mediante un procedimiento general.
- 30

(Etapa 39)

El compuesto [IVz] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [IVu], que es un racemato o una forma ópticamente activa, con el compuesto [IVy].

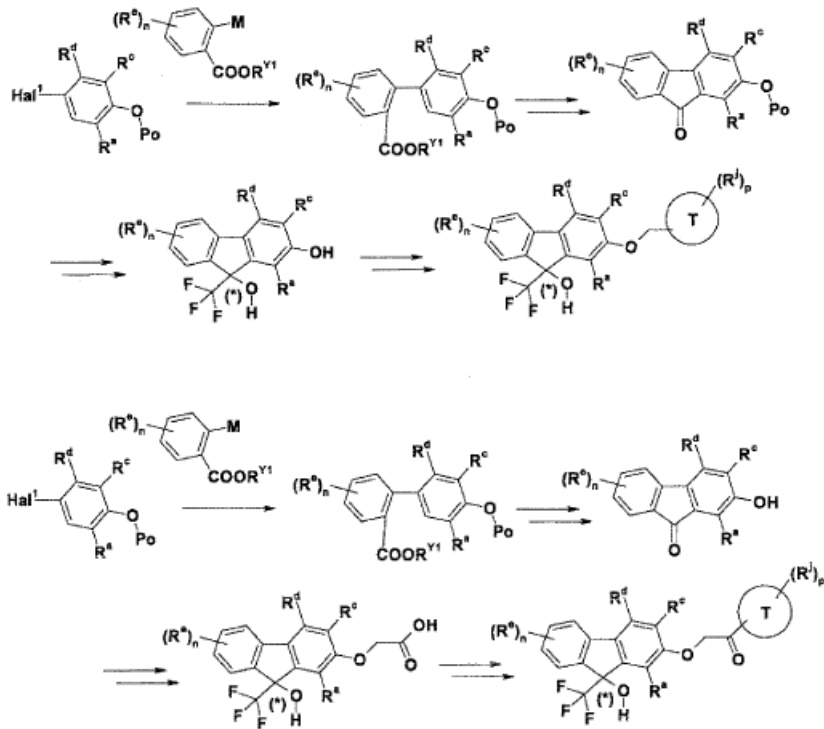
- 35 Cuando el compuesto [IVy] es amina cíclica, el compuesto [IVz] puede obtenerse por reacción de amidación general. Por ejemplo, el compuesto [IVu] y compuesto [IVy] se hacen reaccionar en un disolvente en presencia de un agente de condensación. Los ejemplos de agente de condensación incluyen hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en copresencia de 1-hidroxibenzotriazol hidratado y similar, y los ejemplos del disolvente incluyen dimetilformamida, cloroformo y similar.

- 40 Alternativamente, el compuesto [IVu], que es un racemato o una forma ópticamente activa, puede convertirse con antelación en cloruro de ácido, anhídrido de ácido mixto o similar y se hace reaccionar con el compuesto [IVy], por lo que puede obtenerse el compuesto [IVz].

- Además, el compuesto [IVz] se obtiene haciendo reaccionar el compuesto [IVy] con una base orgánica tal como LDA y similar, y haciendo reaccionar el resultante con el compuesto [IVu] o, por ejemplo, un compuesto de amida del mismo con N,O-dimetilhidroxiamina o similar.
- 45

Cuando Y<sup>b</sup> es un enlace de éter, etc., el compuesto [IVz] donde Y<sup>b</sup> es un enlace de éter, etc. puede sintetizarse sometiendo el compuesto de fenol correspondiente a reacciones tal como reacción de Mitsunobu, reacción de alquilación con haluro de alquilo, sulfonato de alquilo, y similar.

Por ejemplo, varios derivados pueden sintetizarse mediante las siguientes etapas.

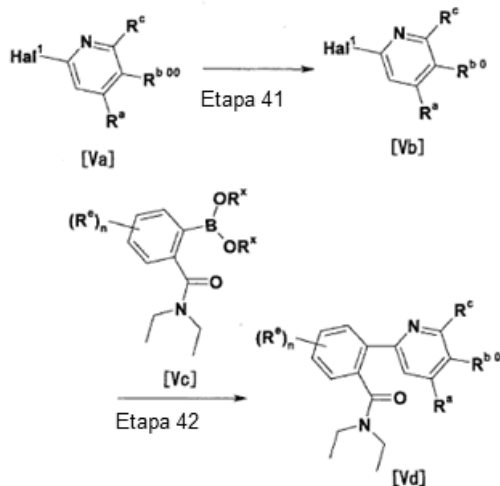


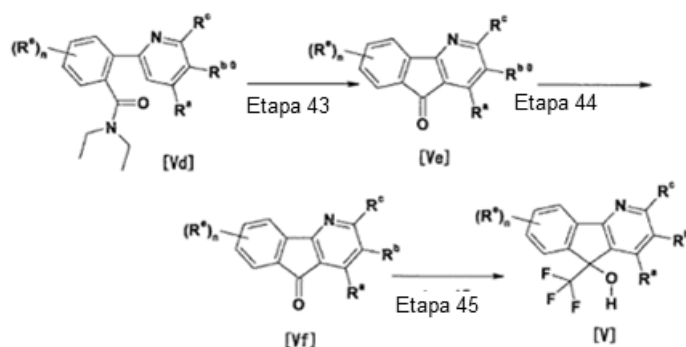
donde

"Po" es un grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, un grupo metilo etc.); y

5 otros símbolos son como se define más arriba.

El procedimiento de producción 5 (procedimiento de producción de un compuesto representado por la fórmula [I] donde Xd es un átomo de nitrógeno (compuesto [V]))





donde

"R<sup>b00</sup>" es un sustituyente (por ejemplo, un grupo hidroxilo etc.) que puede convertirse en "R<sup>b0</sup>" (por ejemplo, un grupo metoxi etc.) mediante varias reacciones de conversión de grupos funcionales;

- 5 "R<sup>b0</sup>" es un sustituyente (por ejemplo, un grupo metoxi etc.) que puede convertirse en "R<sup>b</sup>" (por ejemplo, carboxamida, un grupo alcoxi sustituido por lactam y similar, un grupo alquilo, etc.) mediante varias reacciones de conversión de grupos funcionales; y

otros símbolos son como se define más arriba.

(Etapa 41)

- 10 Cuando un grupo funcional influenciado por la reacción en la siguiente Etapa 42 está presente en el compuesto [Va], un grupo protector puede introducirse en el grupo funcional según corresponda para dar el compuesto [Vb].

Por ejemplo, cuando el grupo funcional influenciado por la reacción es un grupo hidroxilo, el compuesto [Va] es sometido a reacción de alquilación con un agente alquilante en un disolvente en presencia de una base para dar el compuesto [Vb].

- 15 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano y similar; dimetilsulfóxido y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

- 20 Los ejemplos del agente alquilante que debe utilizarse para la reacción incluyen haluro de alquilo tal como yoduro de metilo y similar; sulfonatos de alquilo tal como tosilato de etilo y similar; ésteres de ácido sulfúrico tal como sulfato de metilo y similar; y similar, con preferencia dada al yoduro de metilo.

Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar; hidruros de metales alcalinos tal como hidruro de sodio y similar; hidróxido de metal alcalinos tal como hidróxido de sodio y similar; y similar, con preferencia dada al carbonato de potasio.

- 25 La temperatura de reacción es en general aproximadamente 0 a 120°C, preferentemente aproximadamente 0 a 80°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 hora a 1 día.

- 30 La cantidad del agente alquilante que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 3 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [Va].

La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 10 mol, preferentemente aproximadamente 1 a 5 moles, por 1 mol del compuesto [Va].

(Etapa 42)

- 35 El compuesto [Vd] puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto [Vb] con el compuesto [Vc] en un disolvente en presencia de un catalizador de metal y una base.

El resto de ácido borónico del compuesto [Vc] es ácido borónico per se, o éster de ácido borónico, preferentemente ácido borónico per se.

Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como tolueno y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano y similar; disolventes de

amida tal como dimetilformamida y similar; sulfóxido de dimetilo; agua y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es un disolvente mixto de tolueno y agua.

5 Los ejemplos del catalizador de metal que debe utilizarse para la reacción incluyen uno que contiene paladio. Particularmente es preferente dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) .

La cantidad del catalizador de metal que debe utilizarse es en general aproximadamente 0,001 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,2 mol, por 1 mol del compuesto [Vb].

10 Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen fosfatos de metales alcalinos tal como fosfato de tripotasio y similar; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de sodio y similar, con preferencia dada al fosfato de tripotasio.

La temperatura de reacción es en general aproximadamente temperatura ambiente a 120°C, preferentemente aproximadamente 70 a 110°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 1 - 3 horas.

15 La cantidad de compuesto [Vc] que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [Vb].

La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1,5 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [Vb].

(Etapa 43)

20 El compuesto [Ve] puede obtenerse por reacción de ciclación del compuesto [Vd] en un disolvente en presencia de una base.

25 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de hidrocarburo tal como n-hexano y similar; disolventes de éter tal como tetrahidrofurano y similar; disolventes de amida tal como N-metilpirrolidona y similar; y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es tetrahidrofurano.

Los ejemplos de la base que debe utilizarse para la reacción incluyen bases de amida tal como N,N-diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similar; organometálico tal como butillitio y similar; y similar, con preferencia dada al N,N-diisopropilamida de litio.

30 La temperatura de reacción es en general aproximadamente -78 a 100°C, preferentemente aproximadamente -10 a 50°C.

El tiempo de reacción es en general aproximadamente 10 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 10 minutos a 3 horas.

La cantidad de la base que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 10 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 3 moles, por 1 mol del compuesto [Vd].

35 (Etapa 44)

El compuesto [Vf] se obtiene del compuesto [Ve] por conversión o desprotección del grupo funcional general.

40 Por ejemplo, cuando  $R^b$  es un grupo alcoxi (sustituido) y  $R^{b00}$  del compuesto [Va] es un grupo hidroxilo que es sometido a protección del grupo alquilo en la Etapa 41 anterior, el compuesto [Vf] donde  $R^b$  es un grupo alcoxi (sustituido) puede obtenerse por desprotección para regenerar el grupo hidroxilo de acuerdo a un procedimiento convencional, por ejemplo, mediante la fusión del compuesto [Ve] y cloruro de piridinio y similar y, alquilación por, por ejemplo, reacción de Mitsunobu y similar.

45 Cuando  $R^b$  es un grupo alquilo (sustituido) y  $R^{b00}$  del compuesto [Va] es un grupo hidroxilo que se somete a la protección del grupo alquilo en la Etapa 41 anterior, el compuesto [Vf] donde  $R^b$  es un grupo alquilo (sustituido) puede obtenerse por desprotección de acuerdo a un procedimiento convencional para regenerar el grupo hidroxilo, la conversión en trifluorometanosulfonato, una reacción del compuesto de trifluorometanosulfonato con un compuesto de acetileno terminal o un compuesto de metal alquenilo tal como un compuesto alquenilboro y similar en presencia de un catalizador de metal tal como paladio y similar, y una reacción de hidrogenación.

(Etapa 45)

50 El compuesto [V] puede obtenerse como un racemato haciendo reaccionar el compuesto [Vf] con trimetil(trifluorometil)silano en un disolvente en presencia de un catalizador para provocar la reacción de

trifluorometilación, por lo que se obtiene un éter de trimetilsililo del compuesto [V], hidrolizando después el éter de trimetilsililo resultante.

5 Los ejemplos del disolvente que debe utilizarse para la reacción incluyen disolventes de amida tal como dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y similar, y similar. Éstos pueden utilizarse solos o dos o más clases de los mismos pueden utilizarse en una mezcla. El disolvente preferente para esta reacción es dimetilformamida.

Los ejemplos del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación incluyen carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de potasio y similar; acetatos de metales alcalinos tal como acetato de litio y similar; fluoruros tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similar; y similar, con preferencia dada al carbonato de potasio y acetato de litio.

10 La temperatura de reacción de trifluorometilación es en general aproximadamente 0 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de trifluorometilación es en general aproximadamente 30 minutos a 1 día, preferentemente aproximadamente 30 minutos a 3 horas.

15 La cantidad de trimetil(trifluorometil)silano que debe utilizarse es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2,5 moles, por 1 mol del compuesto [Vf].

La cantidad del catalizador que debe utilizarse para la reacción de trifluorometilación es en general aproximadamente 0,01 a 1 mol, preferentemente aproximadamente 0,05 a 0,5 moles, por 1 mol del compuesto [Vf].

20 Los ejemplos del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis del éter de trimetilsililo incluyen fluoruros de metales alcalinos tal como fluoruro de cesio y similar; sales de fluoruro de amonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio y similar; y similar.

La temperatura de reacción cuando éter de trimetilsililo es hidrolizado es en general aproximadamente -10 a 50°C, preferentemente aproximadamente 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción cuando éter de trimetilsililo es hidrolizado es en general aproximadamente 1 minuto a 1 día, preferentemente aproximadamente 5 minutos a 2 horas.

25 La cantidad del reactivo que debe utilizarse para la hidrólisis de éter de trimetilsililo es en general aproximadamente 1 a 5 moles, preferentemente aproximadamente 1 a 2 moles, por 1 mol del compuesto [Vf].

En cuanto al compuesto [V], un compuesto [V] ópticamente activo deseado puede separarse del otro isómero mediante un procedimiento de cristalización preferencial, un procedimiento de diastereómero, un procedimiento de resolución óptica utilizando una columna de fase estacionaria quirál, o similar.

30 Ejemplos

La producción del compuesto de la presente invención se explica específicamente mediante los Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada por estos Ejemplos.

La temperatura ambiente en los Ejemplos significa 1 - 40°C.

(Procedimiento de derivatización A para la determinación de la pureza óptica)

35 Un sólido (0,002 - 0,003 g) que debe ser analizado es agitado con acetato de etilo (0,1 ml) y ácido clorhídrico 1N (0,1 ml), la mezcla se dejó reposar para separar las capas. La capa superior (0,010 ml) se añadió a la siguiente solución de preparación (0,1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos. La mezcla obtenida se analizó por HPLC.

(Solución de preparación)

40 Dimetilformamida se añadió a hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,191 g) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,153 g) hasta una cantidad total de 10 ml. (S)-(-)-1-(1-naftil)-etilamina (0,258 ml) se añadió a la mezcla para dar la solución de preparación del título.

(Tampón de fosfato 10 mM (pH 2,0))

Fosfato de hidrógeno de potasio (4,08 g) se disolvió en agua (3000 ml) y se ajustó hasta pH 2,0 con ácido fosfórico para dar el tampón del título.

45 Condiciones de análisis de HPLC

condición de análisis 1

Instrumento: sistema HPLC SHIMADZU Corporation cromatografía líquida de alta velocidad Prominence



columna: Daicel CHIRALCEL OD-RH 4,6 mmφx150 mm

temperatura de columna: 40°C

fase móvil: (SOLUCIÓN A) tampón de fosfato 10 mM (pH 2,0), (SOLUCIÓN B) acetonitrilo

5 La composición (SOLUCIÓN A:SOLUCIÓN B) de la fase móvil se cambió en forma lineal de 50:50 a 20:80 durante 20 minutos, a partir de entonces, se mantuvo constante a 20:80 durante 5 minutos.

tasa de flujo: 0,5 ml/min.

detección: UV (220 nm)

condición de análisis 2

instrumento: sistema HPLC SHIMADZU Corporation cromatografía líquida de alta velocidad Prominence

10 columna: Daicel CHIRALCEL OD-RH 4,6 mmφ x150 mm

temperatura de columna: 40°C

fase móvil: (SOLUCIÓN A) tampón de fosfato 10 mM (pH 2,0), (SOLUCIÓN B) acetonitrilo

la composición (SOLUCIÓN A:SOLUCIÓN B) de la fase móvil se cambió en forma lineal de 70:30 a 40:60 durante 20 minutos, a partir de entonces, se mantuvo constante a 40:60 durante 5 minutos.

15 tasa de flujo: 0,5 ml/min.

detección: UV (220 nm)

condición de análisis 3

instrumento: sistema HPLC SHIMADZU Corporation cromatografía líquida de alta velocidad Prominence

columna: Daicel CHIRALCEL OD-RH 4,6 mmφ x150 mm

20 temperatura de columna: 40°C

fase móvil: (SOLUCIÓN A) tampón de fosfato 10 mM (pH 2,0), (SOLUCIÓN B) acetonitrilo

la composición (SOLUCIÓN A:SOLUCIÓN B) de la fase móvil se mantuvo constante a 70:30 durante 25 minutos, a partir de entonces, a 40:60 durante 10 minutos.

tasa de flujo: 0,5 ml/minutos

25 detección: UV (294 nm)

condición de análisis 4

instrumento: sistema HPLC SHIMADZU Corporation cromatografía líquida de alta velocidad Prominence

columna: Daicel CHIRALPAK AD-RH 4,6 mmcp x150 mm

temperatura de columna: 40°C

30 fase móvil: (SOLUCIÓN A) tampón de fosfato 10 mM (pH 2,0), (SOLUCIÓN B) acetonitrilo

la composición (SOLUCIÓN A:SOLUCIÓN B) de la fase móvil se cambió en forma lineal de 70:30 a 50:50 durante 20 minutos, a partir de entonces, se mantuvo constante a 50:50 durante 5 minutos.

tasa de flujo: 0,5 ml/min.

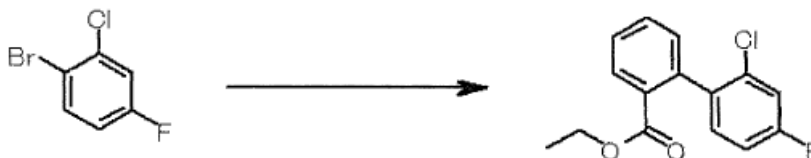
35 detección: UV (220 nm)

**Ejemplo 1**

Síntesis de (+)-4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (compuesto No. 526)

## Etapa 1

Éster etílico de ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico



5 A un recipiente de reacción se añadieron 1-bromo-2-cloro-4-fluorobenceno (25 g), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (46 g), tolueno (125 ml), agua (125 ml) y fosfato de tripotasio (50,5 g), y se purgó con argón. A esta mezcla se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,67 g) y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 110°C durante 3 horas. El baño de aceite se eliminó, y se añadió agua (125 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró a través de celite. El filtrado se particionó en un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con tolueno, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (125 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (41,8 g). El sólido obtenido se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06-8,02 (1H, m), 7,60-7,54 (1H, m), 7,52-7,45 (1H, m), 7,27-7,16 (3H, m), 7,06-7,00 (1H, m), 4,18-4,09 (2H, m), 1,11-1,06 (3H, m).

## Etapa 2

Ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenilo -2-carboxílico



20 A una mezcla de etanol (179 ml) y éster etílico de ácido 2'-cloro-4'-fluorobifenil-2-carboxílico (41,8 g) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (179 ml), y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió carbón activado (2,5 g) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. El carbón activado se filtró a través de celite y se lavó con 50% v/v etanol-agua (100 ml). El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 2N (196 ml). Después, a esta mezcla se añadió agua (33 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó con aire durante 2 horas, y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (28,6 g, 2 etapas 93%).

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,12-8,08 (1H, m), 7,64-7,59 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 7,22-7,16 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m).

## Etapa 3

30 4-cloro-2-fluoro-fluoren-9-ona

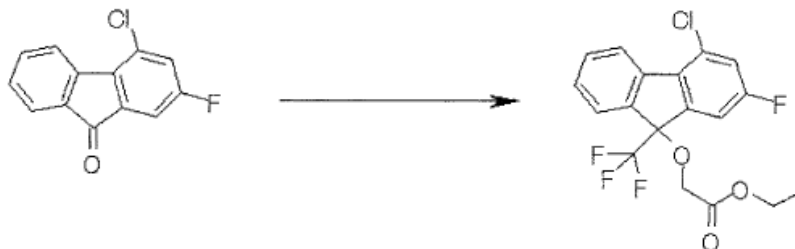


35 A una mezcla de pentóxido de fósforo (133 g) y ácido metanosulfónico (1300 ml) se añadió ácido 2'-cloro-4'-fluoro-bifenil-2-carboxílico (132,9 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió lentamente en gotas agua (1300 ml), y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con agua (300 ml). El sólido se mezcló con 50% v/v etanol-agua (1300 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se filtró. El sólido obtenido se lavó con 50 % v/v etanol-agua (200 ml), se secó con aire durante 3 horas, y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (121,6 g, 99%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13-8,10 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,20-7,17 (1H, m).

## Etapa 4

Éster etílico de ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético

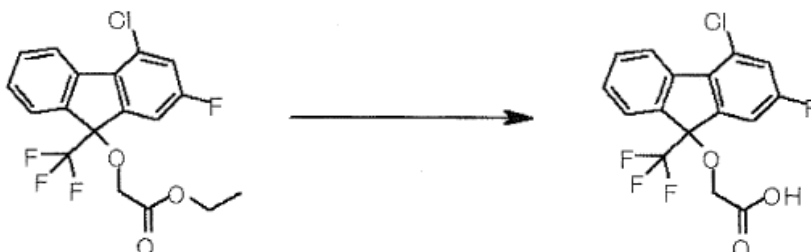


- 5 A una mezcla de dimetilformamida (1000 ml) y 4-cloro-2-fluoro-fluoren-9-ona (204 g) se añadió carbonato de potasio (36,4 g), y la mezcla se agitó en un baño de agua. A esta mezcla se añadió en gotas trimetil(trifluorometil)silano (156 ml) durante 30 minutos, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de cesio (173 g), bromoacetato de etilo (75 ml) se *añadió* en gotas durante 20 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se añadió agua (1000 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se colocó
- 10 en un embudo separador, y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera agua:salmuera saturada=4:1, 1000 ml) y una vez con salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (360 g). El residuo obtenido se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,30-8,27 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,60 (1H, d, J = 15,5 Hz), 3,53 (1H, d, J = 15,3 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz).

## Etapa 5

Ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético

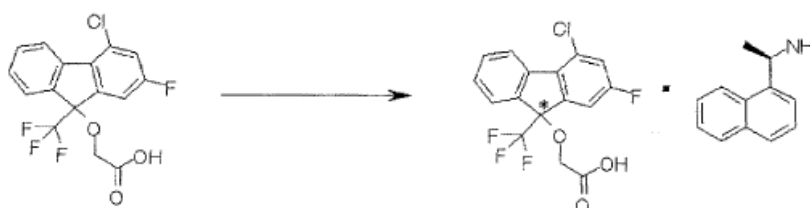


- 20 A una mezcla de etanol (440 ml) y éster etílico de ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético (360 g) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (877 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, el material insoluble se filtró a través de celite, y se lavó con agua (500 ml) y etanol (60 ml). Se añadió agua (120 ml) al filtrado y la mezcla se enfrió con hielo, y se añadió en gotas ácido fórmico (199 ml). Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y se filtró. El sólido obtenido se lavó con 25% v/v etanol-agua (400 ml), se secó con aire durante toda la noche, y se
- 25 secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (285 g, 2 etapas 90%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,32-8,29 (1H, In), 7,71-7,67 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, In), 7,45-7,40 (1H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 16,0 Hz), 3,60 (1H, d, J = 16,0 Hz).

## Etapa 6

- 30 Sal de forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético y (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina



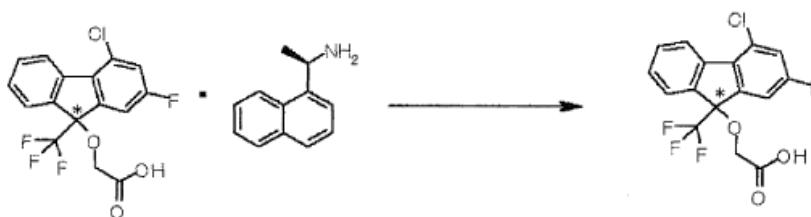
- 5 A una mezcla de metil etil cetona (250 ml) y ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético (50 g) se añadió (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina (11,1 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. Esta suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, además se agitó durante 4 días, y se filtró. El sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (25,5 g, 35%). El sólido se sometió a procedimiento de derivatización A para determinar la pureza óptica, y la mezcla obtenida se analizó en condición de análisis por HPLC 1 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 22,58 minutos)

isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 22,73 minutos)

Etapa 7

- 10 forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético



- 15 A una mezcla de acetato de etilo (178 ml), y una sal (25,45 g) de una forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético y (R)-(+)-1-(1-naftil)-etilamina se añadieron ácido clorhídrico 2N (51 ml) y agua (127 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (100 ml) y después con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió n-hexano (127 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (16,33 g, 95Q).

- 20  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12,78 (1H, br s), 8,31-8,28 (1H, m), 7,73-7,65 (3H, m), 7,56-7,49 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 3,51 (1H, d, J = 15,5 Hz).

Etapa 8

(+)-4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol



- 25 A una mezcla de dimetilformamida (184 ml) y una forma ópticamente activa (36,74 g) de ácido (4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético se añadió N-etildiisopropilamina (20,9 ml), y la mezcla se agitó a 0°C. A esto, se añadió difenilo fosforil azida (23,7 ml) en gotas durante 30 minutos, y la mezcla además se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido acético (2,86 ml) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió alcohol t-butílico (96 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido clorhídrico 2N (367 ml), se colocó en un embudo separador y la mezcla se extrajo 3 veces con tolueno (180 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua (180 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (180 ml), agua (180 ml) y salmuera saturada (180 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido, etanol (37 ml), tetrahidrofurano (37 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (37 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (180 ml), y la mezcla se colocó en un embudo separador, y se extrajo dos veces con tolueno (180 ml). La capa orgánica se lavó dos veces con agua (180 ml) y una vez con salmuera saturada (180 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1 a 8/2) para dar el compuesto del título (21,69 g, 70%).

- 40  $[\alpha]_D^{20} = +30,60^\circ$  (20°C, c=1,00, metanol)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . 8,29-8,26 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,55-7,50 (1H, m), 7,43-7,35 (2H, m), 7,21-7,18 (1H, m),

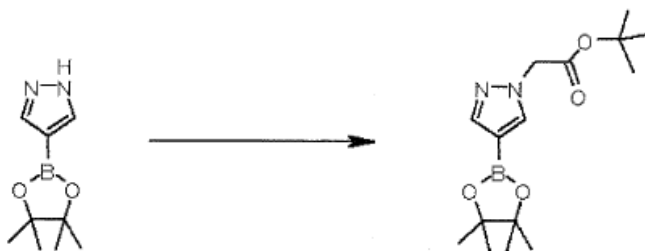
2,82 (1H, s).

### Ejemplo 2

Síntesis de (+)-2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propano-1,3-diol (compuesto No. 595)

#### 5 Etapa 1

Éster t-butilico de ácido [4-(4,4,5, 5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-acético

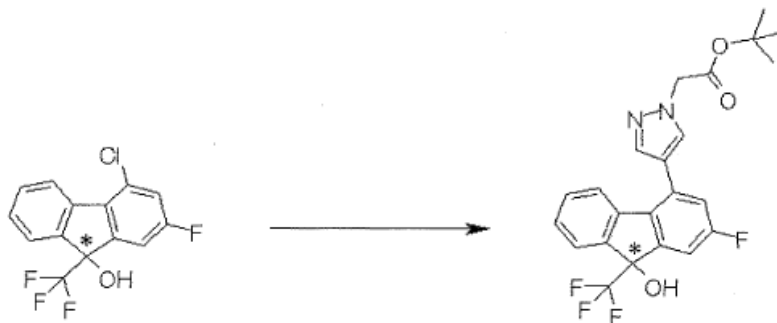


Se mezclaron 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (10 g), N,N-dimetilacetamida (100 ml), carbonato de potasio (17,8 g) y bromoacetato de t-butilo (9,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. Se añadieron agua y éter etílico al filtrado, y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con éter etílico, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió hexano (50 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (12,23 g, 77%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7,92 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 0,5 Hz), 4,95 (2H, s), 1,42 (9H, s), 1,25 (12H, s).

#### Etapa 2

forma ópticamente activa de [4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-acetato de t-butilo

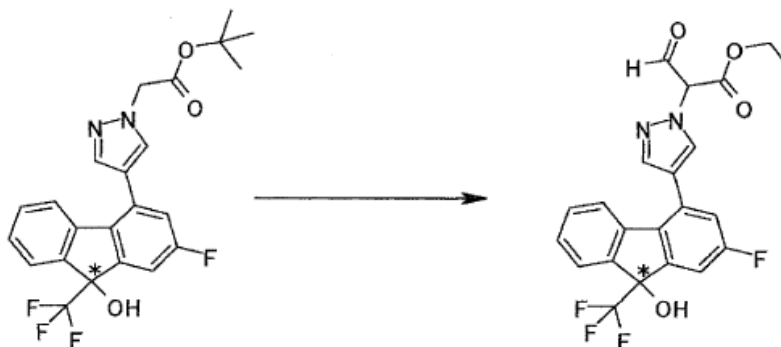


Se mezclaron carbonato hidrógeno de sodio (5,54 g), agua (33 ml), tolueno (100 ml), (+)-4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (10,0 g), [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-acetato de t-butilo (15,3 g), acetato de paladio(II) (370 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo o (1,35 g), y se purgó con argón. La mezcla se agitó a 100°C durante 180 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se filtró a través de celite. La sustancia filtrada además se lavó con tolueno y agua. El filtrado se particionó en un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con tolueno. La capa orgánica combinada se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se recrystalizó a partir de n-hexano/2-propanol (10:1, 165 ml) para dar el compuesto del título (11,1 g, 60%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,42-7,37 (2H, m), 7,31-7,25 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 9,5, 2,6 Hz), 4,94 (1H, d, J = 17,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 17,4 Hz), 2,85 (1H, br s), 1,52 (9H, s).

## Etapa 3

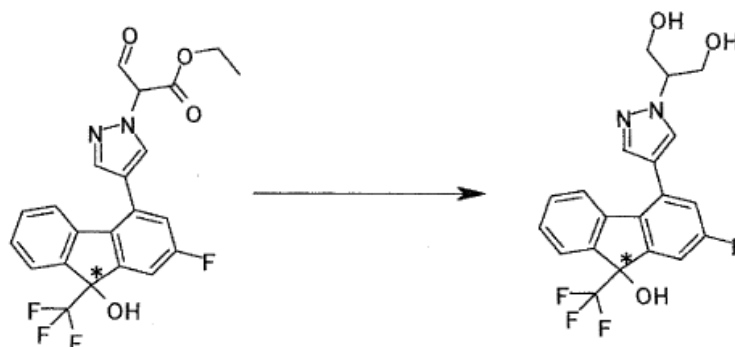
Forma ópticamente activa de 2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-3-oxo-propionato de etilo



- 5 A una mezcla de tetrahidrofurano (80 ml) y una forma ópticamente activa (10,1 g) de [4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-acetato de t-butilo se añadió formato de etilo (4,13 ml), y la mezcla se agitó a 0°C. A esta mezcla se añadió hidruro de sodio (60%p/p de dispersión en aceite mineral 2,57 g). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido clorhídrico 1N y la mezcla se agitó. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma, y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa acuosa además se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se combinó con la capa orgánica obtenida anteriormente. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (13,2 g). El residuo obtenido se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 10
- 15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 11,98 (1H, br s), 7,98 (1H, br s), 7,97 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,44-7,39 (3H, m), 7,36-7,32 (1H, m), 7,30-7,24 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz).

## Etapa 4

(+)-2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propano-1,3-diol



- 20 A una mezcla de etanol (80 ml) y borohidruro de sodio (16,2 g), se añadió en gotas una solución de una forma ópticamente activa (13,2 g) de 2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-3-oxo-propionato de etilo en tetrahidrofurano (80 ml) durante 25 minutos. En este momento, la temperatura de la mezcla de reacción se controló con un baño con hielo para que no exceda los 30°C. El baño con hielo se cambió a baño con agua, y la mezcla se agitó durante 17 horas. Después, el baño con agua se eliminó y la mezcla además se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido clorhídrico 2N y la mezcla se agitó. A esta mezcla se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa acuosa además se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se combinó con la capa orgánica obtenida anteriormente. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol=30/1 a 15/1) para dar el compuesto del título (7,38 g, 84%).
- 25
- 30

[α]<sub>D</sub>=+67,50° (20°C, c=1,00, metanol)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,02 (1H, s), 7,68 (.H, s), 7,66-7,61 (1H, m), 7,44-7,37 (3H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 7,18 (1H, dd,  $J = 10,0, 2,6$  Hz), 4,99-4,94 (2H, m), 4,39-4,32 (1H, m), 3,86-3,76 (4H, m).

El compuesto del título obtenido puede cristalizarse a partir de un disolvente (tolueno/acetato de etilo (7:1)) que contenía 1 mol de agua por 1 mol del compuesto.

- 5 Utilizando el (+)-4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol mencionado más arriba como intermediario y mediante un procedimiento similar, se sintetizaron los compuestos No. 531, 534, 537, 543, 544, 545, 548, 549, 551, 565, 566, 607, 610, 672, 674, 675, 682, 685, 687, 692, 693, 694, 695, 704 y 705.

### Ejemplo 3

10 Síntesis de ácido (+)-3-4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico (compuesto No. 538)

#### Etapa 1

Éster etílico de ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenilo-2-carboxílico



- 15 Bajo una atmósfera de argón, 4-bromo-3-clorotolueno (200 g), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (376 g), tolueno (1000 ml), agua (1000 ml), fosfato de tripotasio (412 g) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 g) se añadieron a un recipiente de reacción y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, y se lavó con agua (500 ml) y tolueno (500 ml). El filtrado se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (1000 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (337 g). El residuo obtenido se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,02-7,99 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,13-7,11 (2H, m), 4,17-4,08 (2H, m), 2,38 (3H, s), 1,06 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz).

#### Etapa 2

Ácido 2'-cloro-4'-metil-bifenilo -2-carboxílico



- 25 A una mezcla de etanol (728 ml) y éster etílico de ácido 2'-cloro-4'-metilbifenil-2-carboxílico (337 g) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (728 ml), y la mezcla se agitó at 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió carbón activado (17 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El carbón activado se filtró, y se lavó con 50% v/v etanol-agua (200 ml). El filtrado se acidificó por la adición en gotas de ácido acético (500 ml) a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadió agua (414 ml) en gotas a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con 40% v/v etanol-agua (250 ml), y se secó bajo presión reducida a 80°C para dar el compuesto del título (203 g, 2 etapas 85%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12,60 (1H, br s), 7,93-7,89 (1H, m), 7,64-7,58 {1H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 2,34 (3H, s).

#### Etapa 3

4-cloro-2-metil-fluoren-9-ona

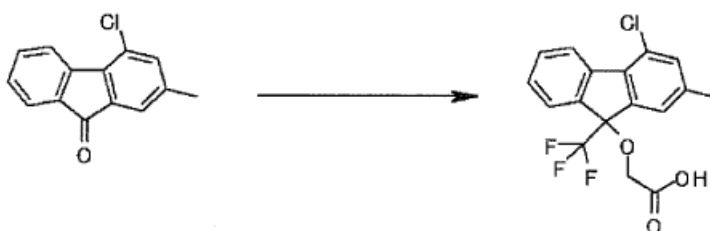


A una mezcla de pentóxido de fósforo (150 g) y ácido metanosulfónico (1500 ml) se añadió ácido 2'-cloro-4'-metilbifenil-2-carboxílico (153 g), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 90°C o menos, se añadió agua (1500 ml) en gotas, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con agua (1000 ml). El sólido se suspendió en 50 %v/v etanol-agua (1500 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se filtró. El sólido obtenido se secó con aire durante 1 hora y se secó bajo presión reducida a 80°C para dar el compuesto del título (140,12 g, 99%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,10-8,07 (1H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,49-7,41 (3H, m), 2,36 (3H, s).

#### Etapa 4

10 Ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético

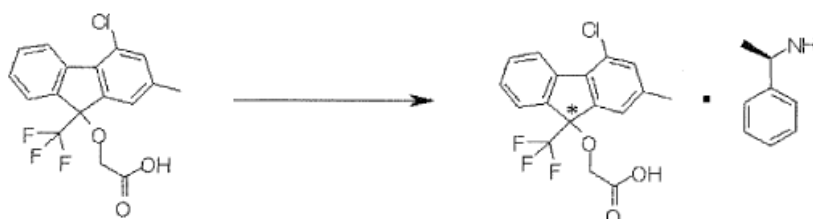


Bajo una corriente de argón, se añadió carbonato de potasio (18 g) a una mezcla de dimetilformamida (500 ml) y 4-cloro-2-metilfluoren-9-ona (100 g). A esta mezcla, se añadió trimetil(trifluorometil)silano (78 ml) en gotas durante 80 minutos, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de cesio (87 g) a temperatura ambiente, después se añadió en gotas bromoacetato de etilo (63 ml) durante 15 minutos, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (500 ml), y la capa acuosa se extrajo dos veces con tolueno (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (500 ml) y salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron etanol (220 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (440 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió carbón activado (15 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El carbón activado se filtró, y se lavó con 33 % v/v etanol-agua (120 ml). El filtrado se acidificó mediante la adición en gotas de ácido acético (151 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Esta suspensión se filtró, el sólido obtenido se lavó con 33 % v/v etanol-agua (150 ml), y se secó bajo presión reducida a 80°C para dar el compuesto del título (136,40 g, 87%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12,76 (1H, br s), 8,26 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,69-7,62 (2H, m), 7,53-7,45 (3H, m), 3,50 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 3,43 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 2,41 (3H, s).

#### Etapa 5

30 Sal de forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético y (R)-(+)-1-fenilo etilamina



#### Etapa 5-1

##### Síntesis de cristal simiente

A una mezcla de éter isopropílico (16 ml) y ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético (0,400 g) se añadió (R)-(+)-1-feniletilamina (0,058 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora 40 minutos. Esta suspensión se filtró, y el filtrado obtenido se secó bajo presión reducida para dar un sólido (0,240 g). El sólido (0,210 g) se suspendió en acetato de etilo (4,2 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y la sustancia filtrada obtenida se secó bajo presión reducida para dar un sólido (0,178 g). El sólido (0,170 g) se resuspendió en acetato de etilo (3,4 ml), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,137 g). El



sólido se sometió a procedimiento de derivatización A para determinar la pureza óptica, y la mezcla obtenida se analizó en condición de análisis por HPLC 1 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 20,19 minutos)

5 isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 21,41 minutos)

Etapa 5-2

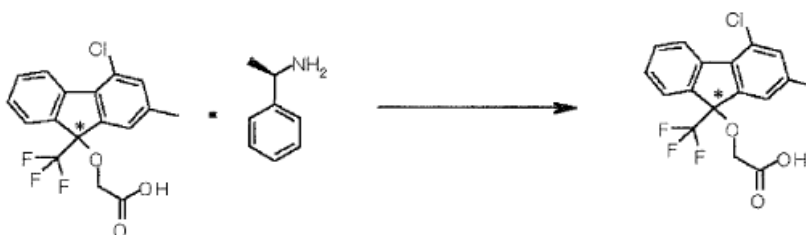
10 A una mezcla de metil isobutil cetona (575 ml) y ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético (191,60 g) se añadió (R)-(+)-1-feniletilamina (34,81 ml). A esta mezcla se añadió un cristal simiente, y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con metil isobutil cetona (192 ml), y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (71,10 g, 28%). El sólido se sometió a procedimiento de derivatización A para determinar la pureza óptica, y la mezcla obtenida se analizó en condición de análisis por HPLC 1 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 24,11 minutos)

isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 25,43 minutos)

15 Etapa 6

forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético



20 A una mezcla de acetato de etilo (796 ml) y una sal (159,16 g) de una forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético y (R)-(+)-1-feniletilamina se añadió ácido clorhídrico 2N (318 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (600 ml) y una vez con salmuera saturada (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (112,33g, 95%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12,75 (1H, br s), 8,26 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,71-7,62 (2H, m), 7,54-7,45 (3H, m), 3,50 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 3,43 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 2,41 (3H, s).

Etapa 7 (+)-4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol



30 A una mezcla de dimetilformamida (90 ml) y una forma ópticamente activa (30 g) de ácido (4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-iloxi)-acético se añadió trietilamina (14,1 ml), y la mezcla se agitó a 0°C. Una solución de difenilo fosforil azida (20,0 ml) en dimetilformamida (60 ml) se añadió en gotas durante 20 minutos, y la mezcla además se agitó a 0°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió alcohol t-butílico (75 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió ácido clorhídrico 2N (300 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A esta mezcla se añadió agua (100 ml)

35 y la mezcla se colocó en un embudo separador. La capa acuosa se extrajo dos veces con tolueno (300 ml, 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente dos veces con agua (2,00 ml), dos veces con Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (150 ml) y una vez con salmuera saturada (150 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A la misma se añadió gel de sílice (6 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, y se lavó con tolueno (500 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título

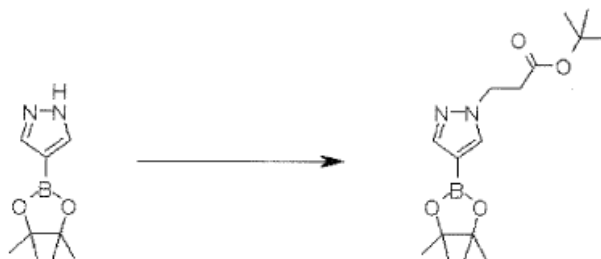
(28,58 g).

$[\alpha]_D^{20} = +22,50^\circ$  (20°C, c=1,00, metanol)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,70-7,69 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,25 (1H, s), 2,82 (1H, br s), 2,41 (3H, s).

## 5 Etapa 8

3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propionato de t-butilo

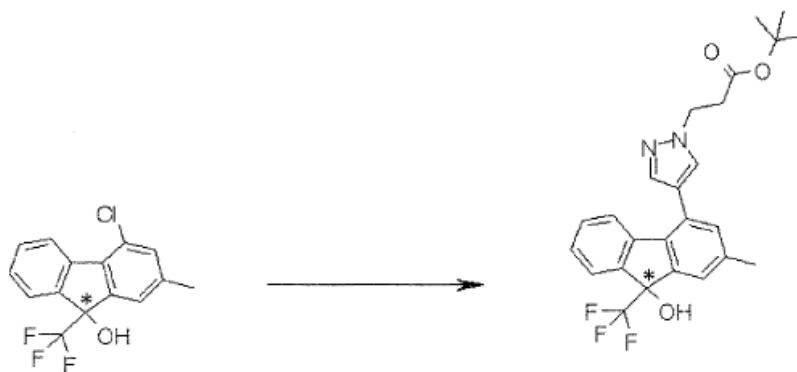


10 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,82 g), acetonitrilo (50 ml), fluoruro de cesio (455,7 mg) y acrilato de t-butilo (3,7 ml) se mezclaron a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 17,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron agua y éter etílico, y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa acuosa además se extrajo con éter etílico, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=9/1 a 15 4/6) para dar el compuesto del título (8,38 g, 87%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,77 (1H, s), 7,71 (1H, s), 4,38 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,41 (9H, s), 1,31 (12H, s).

## Etapa 9

forma ópticamente activa de 3-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propionato de t-butilo



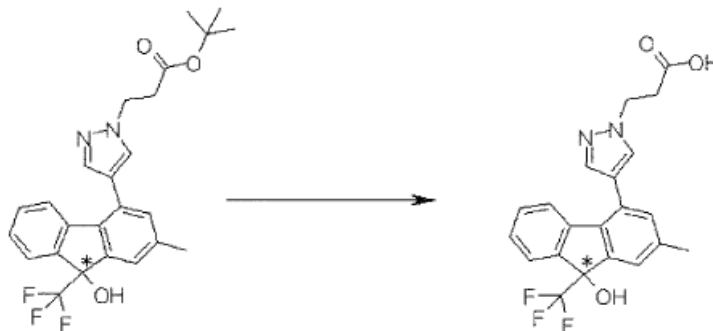
20 Fosfato de tripotasio (35,7 g), agua (60 ml), tolueno (240 ml), (+)-4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9HT-fluoren-9-ol (28,58 g), 3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propionato de t-butilo (41,9 g), acetato de paladio(II) (1,89 g) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (6,905 g) se mezclaron en un recipiente de reacción, y se purgó con argón. La mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (180 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El material insoluble se filtró a través de celite, y se lavó con acetato de etilo (500 ml). El filtrado se particionó en un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (250 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (250 ml) y salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en tolueno/acetato de etilo (3:1, 270 ml) Se añadió gel de sílice (30 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, y se lavó con tolueno/acetato de etilo (3:1, 500 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió éter isopropílico (100 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con éter isopropílico (40 ml), y se secó bajo presión reducida a 50°C. El sólido se mezcló con cloroformo (27 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió hexano (107 ml), y la mezcla además se agitó durante 2 horas 50 minutos. 35 Esta suspensión se filtró, y la sustancia filtrada se lavó con hexano/cloroformo (4:1, 40 ml), y se secó bajo presión

reducida a 50°C para dar el compuesto del título (24,75 g, 64%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,69-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,51-7,47 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,28-7,19 (3H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 4,44 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,16 (1H, br s), 2,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,41 (3H, s), 1,43 (9H, s).

Etapa 10

5 Ácido (+)-3-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico



A una mezcla de 1,4-dioxano (6,7 ml) y una forma ópticamente activa (1,34 g) de 3-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propionato de t-butilo se añadió ácido trifluoroacético (6,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió tolueno al residuo obtenido y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica combinada se lavó dos veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera saturada (10 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El material insoluble se filtró, y el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. Se añadió tolueno al residuo obtenido y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano (10 ml) al residuo concentrado, y la suspensión se agitó y se filtró. El sólido obtenido se lavó con n-hexano, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,12 g, 96%).

[α]<sub>D</sub> = +65,10 ° (25°C, c=1,00, metanol)

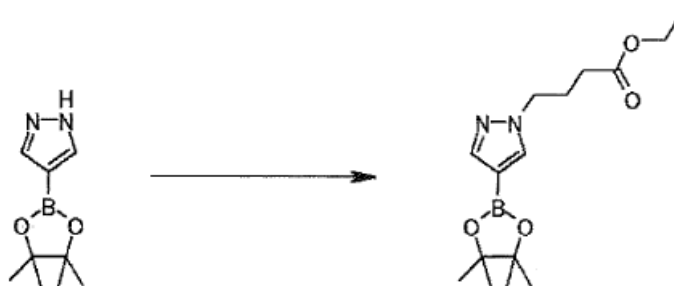
<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,40 (1H, br s), 7,93 (1H, s), 7,61-7,56 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,41-7,39 (1H, m), 7,30-7,21 (3H, m), 7,13 (1H, br s), 7,09-7,08 (1H, m), 4,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,36 (3H, s).

20 **Ejemplo 4**

Síntesis de ácido (+)-4-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-butírico (compuesto No. 539)

Etapa 1

Éster etílico de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-butírico

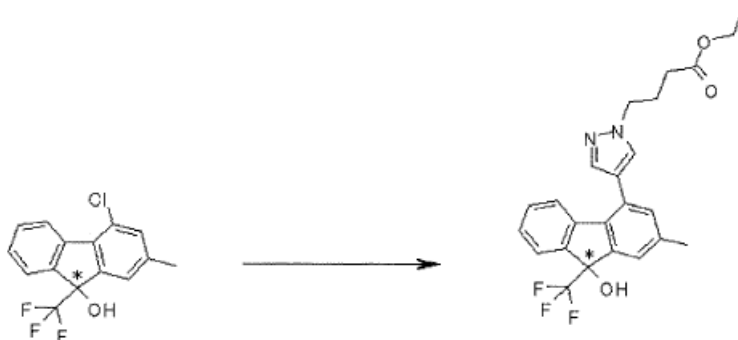


4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (25,0 g), dimetilformamida (200 ml), carbonato de potasio (44,5 g) y 4-bromobutirato de etilo (36,9 ml) se mezclaron a temperatura ambiente y se agitaron a 75°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el material insoluble se filtró a través de celite. Al filtrado se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). A la capa acuosa se añadió agua (100 ml) nuevamente y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). A la capa orgánica combinada se añadió n-hexano (100 ml), y la mezcla se lavó 3 veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=5/1 a 1/1) para dar el compuesto del título (33,4 g, 84%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 7,92 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,58 (1H, d, J 0,7 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,03 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,22 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,04-1,96 (2H, m), 1,25 (12H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz).

## Etapa 2

5 forma ópticamente activa de éster etílico de ácido 4-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-butírico

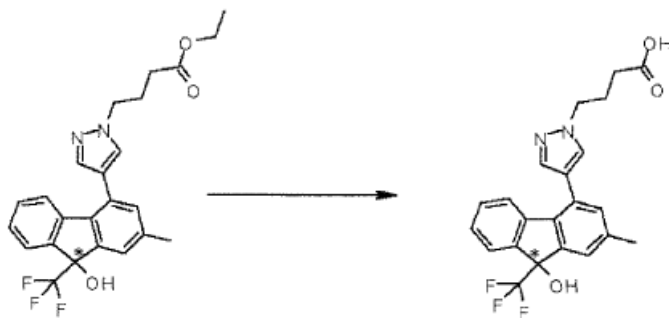


10 Fosfato de tripotasio (14,86 g), agua (30 ml), tolueno (60 ml), (+)-4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (9,583 g) y éster etílico de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-butírico (12,08 g) se añadieron a un recipiente de reacción, y se purgó con argón. A esta mezcla se añadieron acetato de paladio(II) (314 mg) y una solución (30 ml) de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,149 g) en tolueno y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió carbón activado (2 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El material insoluble se filtró. El filtrado se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se recristalizó a partir de éter isopropílico (50 ml) para dar el compuesto del título (7,926 g, 64%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,70-7,66 (1H, m), 7,53-7,51 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,27-7,21 (2H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,12-7,08 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,14 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,03 (1H, brs), 2,41 (3H, s), 2,34-2,28 (2H, m), 2,23-2,15 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz).

## Etapa 3

20 Ácido (+)-4-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-butírico



25 A una mezcla de etanol (5,4 ml) y una forma ópticamente activa (3,55 g) de éster etílico de ácido 4-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-butírico se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (18 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2N (36 ml). A esta mezcla se añadió agua (36 ml), y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica combinada se lavó 3 veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,40 g, 100%).

$[\alpha]_D^{20} = +63,00$  (20°C, c=1,00, metanol)

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 12,21 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 7,64-7,59 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,44-7,42 (1H, m), 7,33-7,22 (3H, m), 7,17 (1H, br s), 7,14-7,12 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,39 (3H, s), 2,27 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,12-2,05 (2H, m).

El compuesto obtenido se cristalizó a partir de tolueno/acetato de etilo (20:1).

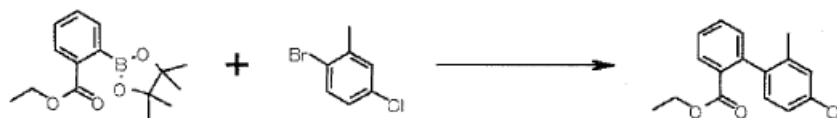
Utilizando el (+)-4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol mencionado más arriba como intermediario y mediante un procedimiento similar, se sintetizaron los compuestos No. 529, 532, 533, 546, 550, 574, 575, 576, 605, 606, 663, 686, 690, 691, 696, 697, 699, 700, 701, 702, 706 y 707.

### Ejemplo 5

- 5 Síntesis de (-)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxamida (compuesto No. 630)

#### Etapa 1

4'-cloro-2'-metil-bifenilo -2-carboxilato de etilo

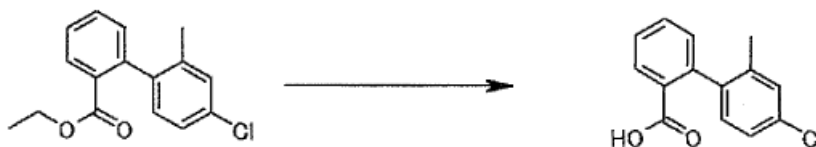


- 10 Bajo una atmósfera de argón, una mezcla de 2-bromo-5-clorotolueno (20,55 g), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (55,23 g), tolueno (200 ml), agua (125 ml), fosfato de tripotasio (53,07 g) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)- diclorometano (1,633 g) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió carbón activado (1 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, y el filtrado se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=98/2) para dar el compuesto del título (27,20 g, 99%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,56-7,51 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,23-7,22 (1H, m), 7,20-7,16 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,04 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz).

- 20 Etapa 2

Ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenilo -2-carboxílico



- 25 Una mezcla de 4'-cloro-2'-metil-bifenil-2-carboxilato de etilo (27,10 g), etanol (60 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (120 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 8N (10 ml), y la mezcla además se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El material insoluble se filtró, y se lavó con 33 % v/v etanol-agua (100 ml). El filtrado se ajustó hasta pH 2 con ácido fórmico (23 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó con aire durante 1 hora y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar el compuesto del título (22,082 g, 91%).

- 30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,64 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,33-7,32 (1H, m), 7,26-7,19 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 2,00 (3H, s).

#### Etapa 3

2-cloro-4-metil-fluoren-9-ona



- 35 En condiciones de secado con cloruro de calcio anhidro, una mezcla de ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-2-carboxílico (21,60 g) y reactivo de Eaton (7,7 % p/p solución de pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico) (170 ml) se agitó a 100°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se añadió agua (500 ml) lentamente en gotas, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta suspensión se filtró, el sólido

obtenido se mezcló con solución acuosa de etanol al 30 % v/v (200 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y se filtró. El sólido obtenido se secó con aire y se secó bajo presión reducida a 80°C para dar el compuesto del título (19,744 g, 99%).

5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,52-7,46 (2H, in), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 2,56 (3H, s).

Etapa 4

2-cloro-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol



10 En condiciones de secado con cloruro de calcio anhidro, 2-cloro-4-metil-fluoren-9-ona (18,627 g), carbonato de potasio (3,372 g) y dimetilformamida (100 ml) se mezclaron, se añadió trimetil(trifluorometil)silano (16 ml) en gotas durante 25 minutos a temperatura ambiente con agitación, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 14 minutos. A esta mezcla, una solución 1M (122 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano se añadió en gotas durante 6 minutos. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso (400 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó una vez con agua (100 ml), una vez con carbonato hidrógeno de sodio acuosos saturado y 3 veces con agua, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (200 ml), se añadió carbón activado (1,5 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (24,689 g). El residuo obtenido se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,78-7,75 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,55-7,53 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 2,80 (1H, brs), 2,64 (3H, s).

Etapa 5

Ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico



25 A una mezcla de 2-cloro-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (2,987 g), piridina (6 ml) y agua (24 ml) se añadió permanganato de potasio (7,902 g) a 100°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla se añadieron además permanganato de potasio (4,70 g) y piridina (6 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Además se añadió permanganato de potasio (4,70 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. Esta operación se repitió dos veces. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y el material insoluble se filtró y se lavó con agua (50 ml). El filtrado se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 6N, y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trató con solución mixta de hexano/acetato de etilo (hexano:acetato de etilo=9:1) (30 ml). Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto del título (2,509 g, 760).

35  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 13,91 (1H, br s), 8,22-8,19 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81-7,79 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,57-7,51 (2H, m), 7,51-7,46 (1H, m).

## Etapa 6

Sal de forma ópticamente activa de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletilamina



## 5 Etapa 6-1

Síntesis de cristal simiente.

A una solución de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico (0,100 g) en acetato de etilo (0,50 ml) se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina (0,040 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,062 g, que contenía acetato de etilo al 8% p/p, 41%). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 2 para descubrir que el isómero con un corto tiempo de retención era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 20,35 minutos)

isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 21,10 minutos)

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,38 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,29 (3H, br s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 7,45-7,32 (7H, m), 7,30 (1H, br s), 4,38 (1H, q, J = 6,8 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz).

## Etapa 6-2

A una solución de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico (0,972 g) en acetato de etilo (5,0 ml) se añadieron (S)-(-)-1-feniletilamina (0,38 ml) y un cristal simiente de una sal de una forma ópticamente activa de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,608 g, que contenía acetato de etil al 16 p/p, 38%). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 2 para descubrir que el isómero con un corto tiempo de retención era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 20,31 minutos)

25 isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 21,06 minutos)

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,38 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,34 (3H, br s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 7,46-7,32 (7H, m), 7,30 (1H, br s), 4,38 (1H, q, J = 6,8 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,8 Hz).

## Etapa 7

Forma ópticamente activa de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico

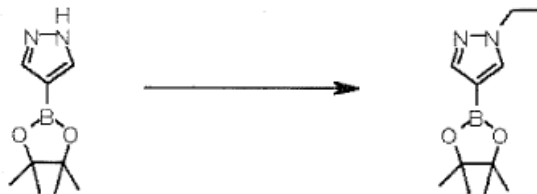


30 una sal de una forma ópticamente activa de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletilamina (0,575 g) se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se colocó en un embudo separador, se añadió ácido clorhídrico, y la mezcla se particionó. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,357 g).

35 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 13,90 (1H, br s), 8,22-8,19 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81-7,79 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,57-; 7,46 (3H, m).

## Etapa 8

1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

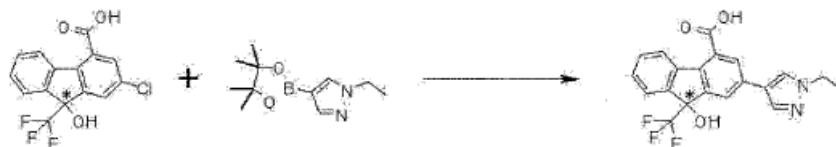


- 5 4,4,5,5-tetrametil-2-(1H-pirazol-4-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,0 g), N,N-dimetilacetamida (50 ml), carbonato de potasio (5,3 g) y yoduro de etilo (2,1 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 60°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (100 ml) y éter etílico (100 ml), y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa acuosa además se extrajo con éter etílico (100 ml), y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se añadió
- 10 hexano (50 ml) al residuo obtenido y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua (40 ml) y una vez con salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,1691 g, 38%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,79 (1H, s), 7,70 (1H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,49 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (12H, s).

## Etapa 9

- 15 forma ópticamente activa de ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico

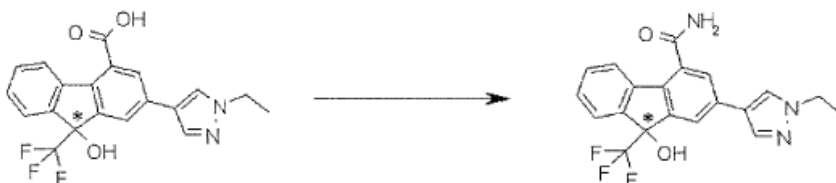


- Bajo una atmósfera de argón, una forma ópticamente activa (0,100 g) de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico,
- 20 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,133 g), fosfato de tripotasio (0,191 g), acetato de paladio(II) (0,0034 g), 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenilo (0,0123 g), dioxano (3 ml) y agua (0,6 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron ácido clorhídrico y acetato de etilo, y la mezcla se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se trató con solución mixta de
- 25 hexano/acetato de etilo (hexano:acetato de etilo=1:2,2 ml). Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto del título (0,075 g, 63%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$ : 13,60 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,18-8,15 (1H, m), 8,01 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,97-7,95 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35 (1H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,3 Hz).

- 30 Etapa 10

(-)-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxamida



- A una mezcla de una forma ópticamente activa (0,051 g) de ácido 2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico, hidrocloreuro de
- 35 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,038 g), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,030 g), cloruro de amonio (0,022 g) y dimetilformamida (1 ml) se añadió trietilamina (0,055 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (10 ml), y la capa orgánica se lavó



sucesivamente una vez con ácido clorhídrico, una vez con agua, dos veces con carbonato hidrógeno de sodio acuosos saturado, 3 veces con agua y una vez con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,043 g, 85%).

5  $[\alpha]_D = -3,00^\circ (20^\circ\text{C}, c=0,20, \text{metanol})$

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$  8,37 (1H, s), 8,14 (1H, br s), 7,98 (1H, d,  $J=0,7$  Hz), 7,93-7,90 (1H, m), 7,85-7,83 (1H, m), 7,74 (1H, br s), 7,70 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,67-7,64 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,30 (1H, s), 4,17 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 1,42 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz).

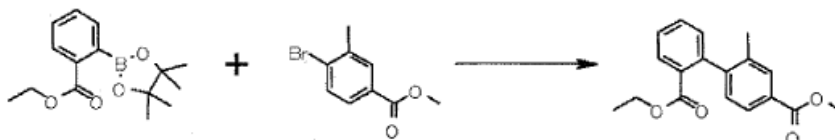
10 Utilizando la forma ópticamente activa de ácido 2-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-4-carboxílico mencionada más arriba como intermediario y mediante un procedimiento similar, se sintetizaron los compuestos No. 629, 659, 660, 667 y 668.

### Ejemplo 6

Síntesis de dimetilamida de ácido (-)-1-(9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carbonil)-azetidina-3-carboxílico (compuesto No. 153)

15 Etapa 1

2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-etil 4'-metilo



20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (2,291 g), 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de etilo (3,313 g), tolueno (20 ml), agua (10 ml) y fosfato de tripotasio (4,246 g) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,578 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=95/5) para dar el compuesto del título (2,404 g, 81%).

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,03-7,99 (1H, m), 7,94-7,91 (1H, m), 7,89-7,85 (1H, m), 7,59-7,53 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,21-7,18 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 4,07-4,01 (2H, in), 3,93 (3H, s), 2,11 (3H, s), 0,98-0,93 (3H, m).

Etapa 2

Ácido 2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxílico

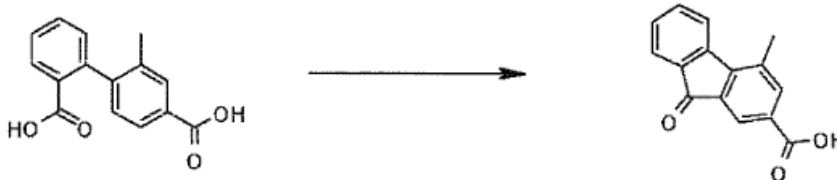


30 Una mezcla de 2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxilato de 2-etil 4'-metilo (2,404 g), etanol (12 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (6 ml) se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante toda la noche. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se añadió agua (50 ml) al residuo obtenido. Esta mezcla se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 6N (5 ml), se añadió etanol (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta suspensión se filtró, el sólido obtenido se lavó con 20 % v/v etanol-agua (10 ml), se seco con aire, y se secó bajo presión reducida a  $80^\circ\text{C}$  para dar el compuesto del título (1,957 g, 95a).

35  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 12,74 (2H, br s), 7,92 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,3$  Hz), 7,82-7,80 (1H, m), 7,76 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,6$  Hz), 7,65-7,60 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,22 (1H, dd,  $J = 7,7, 1,2$  Hz), 7,15 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 2,06 (3H, s).

## Etapa 3

## Ácido 4-metil-9-oxo-9H-fluoreno-2-carboxílico

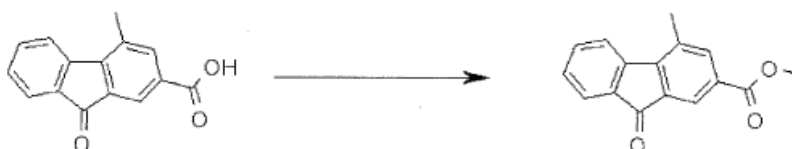


5 Una mezcla de ácido 2'-metil-bifenil-2,4'-dicarboxílico (1,94 g) y ácido polifosfórico (50 g) se agitó a 180°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) lentamente en gotas, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua (50 ml) y solución acuosa de metanol al 50% v/v (50 ml). El sólido obtenido se secó con aire, y se secó bajo presión reducida a 80°C para dar el compuesto del título (1,745 g, 97%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12,98 (1H, br s), 8,00-7,99 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,71-7,66 (2H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 2,65 (3H, s).

## Etapa 4

## 4-metil-9-oxo-9H-fluoreno-2-carboxilato de metilo

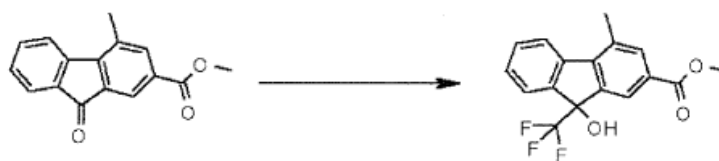


15 En condiciones de secado con cloruro de calcio anhidro, ácido 4-metil-9-oxo-9H-fluoreno-2-carboxílico (1,745 g), carbonato de potasio (3,03 g) y dimetilformamida (20 ml) se mezclaron. A esta mezcla se añadió yoduro de metilo (0,92 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se secó con aire y se secó bajo presión reducida a 80°C para dar el compuesto del título (1,778 g, 96%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,17 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,76-7,70 (2H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 3,94 (3H, s), 2,67 (3H, s).

## Etapa 5

## 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxilato de metilo



25 Bajo una atmósfera de argón, se mezclaron 4-metil-9-oxo-9H-fluoreno-2-carboxilato de metilo (1,009 g), trimetil (trifluorometil) silano (0,89 ml) y dimetilformamida (50 ml), se añadió acetato de litio (0,027 g) con agitación a temperatura ambiente, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron ácido acético (0,7 ml) y una solución 1M (6 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió carbonato hidrógeno de sodio acuoso (300 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado, 4 veces con agua y una vez con salmuera saturada, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió hexano/acetato de etilo (8:2, 10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto del título (1,000 g, 78%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,20-8,19 (1H, m), 7,98-7,96 (1H, m), 7,86 (1H, 3, J = 7,7 Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 3,93 (3H, s), 2,84 (1H, s), 2,71 (3H, s).

## Etapa 6

Ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico



- 5 Una mezcla de 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxilato de metilo (1,000 g), tetrahidrofurano (4 ml), metanol (6 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 4N (1,6 ml) se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se ajustó hasta pH 1 con ácido clorhídrico 6N (2 ml), y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. Después de la adición de sulfato de magnesio anhidro y carbón activado (0,2 g), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
- 10 10 minutos. El material insoluble se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,053 g). El residuo se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 13,07 (1H, br s), 8,06-8,03 (1H, m), 7,97-7,91 (2H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,33 (1H, s), 2,70 (3H, s).

## Etapa 7

- 15 Sal de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico racémico y (R)-(+)-1-feniletilamina



Una mezcla de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico (0,159 g), (R)-(+)-1-feniletilamina (0,066 ml), y acetato de etilo (2 ml) se concentró bajo presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se concentró bajo presión reducida nuevamente para dar el compuesto del título (0,229 g).

- 20 Etapa 8

Sal de forma ópticamente activa (enantiómero con tiempo de retención largo en condición de análisis por HPLC 3) de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico y (R)-(+)-1-feniletilamina



- 25 Sal (0,010 g) del ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico racémico y (R)-(+)-feniletilamina obtenido en la Etapa 7 se disolvió en acetato de etilo (0,2 ml) y la mezcla se dejó rosar a temperatura ambiente durante toda la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,0017 g). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 3 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

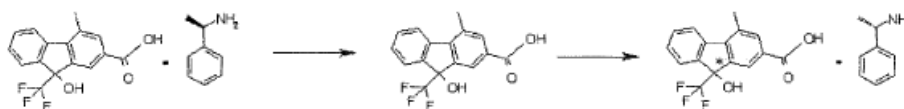
isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 23,27 minutos)

- 30 isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 25,39 minutos)

## Etapa 9

Sal de forma ópticamente activa (enantiómero con corto tiempo de retención en condición de análisis por HPLC 3) de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico y (S)-(-)-1-fenil etil amina

## Etapa 9-1 síntesis de cristal simiente

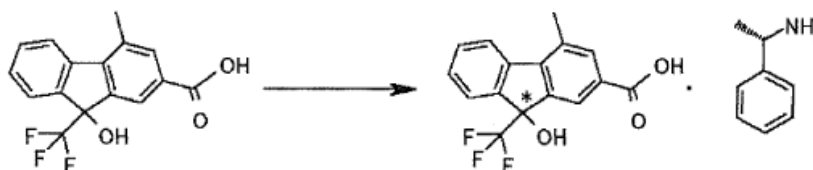


5 A una mezcla de una sal (0,141 g) del ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico racémico y (R)-(+)-1-feniletilamina obtenida en la Etapa 7 y acetato de etilo (0,70 ml) se añadió una sal de una forma ópticamente activa. (enantiómero con tiempo de retención largo en condición de análisis por HPLC 3) de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico y (R)-(+)-1-feniletilamina obtenida en la Etapa 8 como cristal simiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo (0,7 ml) a la mezcla, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo (4 ml). El filtrado se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N y agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un residuo (0,046 g). El residuo se disolvió en acetato de etilo (0,50 ml), se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina (0,019 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo (2 ml), y se secó. El sólido además se mezcló con acetato de etilo (0,5 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutos, y además a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo (2 ml), y se secó para dar el compuesto del título (0,0357 g). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 3 para descubrir que un isómero con un corto tiempo de retención era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 23,57 minutos)

isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 25,65 minutos)

## 20 Etapa 9-2



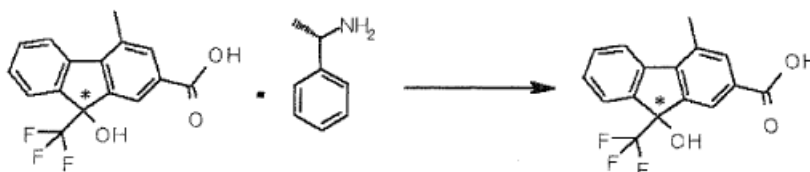
25 A una solución de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico (1,053 g) en acetato de etilo (15 ml.) se añadieron a 50°C (S)-(-)-1-feniletilamina (0,200 ml) y un cristal simiente de una sal de una forma ópticamente activa (enantiómero con corto tiempo de retención en condición de análisis por HPLC 3) de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletilamina obtenida en la Etapa 9-1, y la mezcla se agitó a 50°C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 4 horas. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,400 g). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 3 para descubrir que un isómero con un corto tiempo de retención era el componente principal.

30 isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 23,49 minutos)

isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 25,52 minutos).

## Etapa 10

Forma ópticamente activa de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico

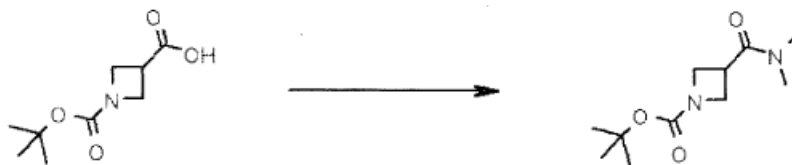


35 Sal (0,390 g) de una forma ópticamente activa (enantiómero con corto tiempo de retención en condición de análisis por HPLC 3) de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletilamina se mezcló con acetato de etilo (10 ml), se añadió ácido clorhídrico, y la mezcla se particionó. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,310 g).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 13,10 (1H, br s), 8,06-8,03 (1H, m.), 7,97-7,91 (2H, m), 7,75-7,71 (1H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,35 (1H, s), 2,70 (3H, s).

## Etapa 11

3-dimetilcarbamoil-azetidina-1-carboxilato de t-butilo



5

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió trietilamina (1,2 ml) a una mezcla de ácido 1-(t-butiloxicarbonil)-azetidina-3-carboxílico (0,804 g), hidrocloreto de dimetilamina (0,489 g), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,997 g), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,796 g), y dimetilformamida (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente una vez con agua, una vez con ácido clorhídrico, una vez con agua, dos veces con carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,364 g, 40%).

10

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,17 (2H, br s), 4,05 (2H, t,  $J=8,5$  Hz), 3,52-3,43 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,88 (3H, s), 1,43 (9H, s).

## 15 Etapa 12

Hidrocloreto de dimetilamida de ácido azetidina-3-carboxílico



20

Una mezcla de 3-dimetilcarbamoil-azetidina-1-carboxilato de t-butilo (0,365 g) y solución 4N de cloruro de hidrógeno/dioxano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió dioxano al residuo obtenido y la mezcla se concentró nuevamente bajo presión reducida. El residuo obtenido se secó bajo presión reducida a  $60^\circ\text{C}$  para dar el compuesto del título (0,290 g). El residuo obtenido se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 9,38 (1H, br s), 8,95 (1H, br s), 4,10-3,99 (4H, m), 3,94-3,85 (1H, m), 2,85 (3H, s), 2,82 (3H, s).

## 25 Etapa 13

dimetilamida de ácido (-)-1-(9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carbonil)-azetidina-3-carboxílico



30

35

A una mezcla de una forma ópticamente activa (0,080 g) de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico, hidrocloreto de dimetilamida de ácido azetidina-3-carboxílico (0,060 g), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,065 g), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,052 g) y dimetilformamida (2 ml) se añadió trietilamina (0,073 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo (15 ml), y la mezcla se lavó sucesivamente una vez con ácido clorhídrico, una vez con agua, dos veces con carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado y 3 veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se trató con éter etílico. Esta suspensión se filtró y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto del título (0,054 g, 50%).

$[\alpha]_D = -12,53^\circ$  ( $25^\circ\text{C}$ ,  $c=0,744$ , metanol)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85-7,74 (3H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 7,45-7,38 (2H, m), 4,74-4,64 (1H, m), 4,43-4,32 (2H, m),

4,25-4,11 (1H, m), 3,94-3,86 (1H, m), 3,65-3,54 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,64 (3H, s).

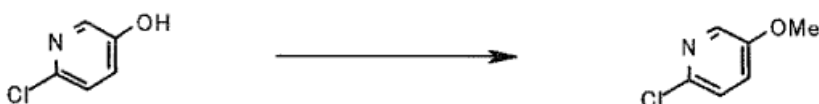
Utilizando la forma ópticamente activa de ácido 9-hidroxi-4-metil-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico mencionada más arriba como intermediario y mediante un procedimiento similar, se sintetizaron los compuestos No. 136 y 152.

## 5 Ejemplo 7

Síntesis de 1-[2-(5-hidroxi-5-trifluorometil-5-H-indeno[1,2-b]piridin-3-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona (compuesto No. 430)

Etapa 1

2-cloro-5-metoxi-piridina

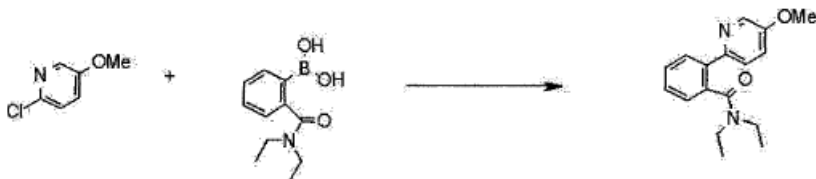


10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió carbonato de potasio (5,52 g) a una mezcla de 2-cloro-5-hidroxi-piridina (2,591 g), yoduro de metilo (1,50 ml) y dimetilformamida (26 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y la mezcla se colocó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó 4 veces con cloruro de amonio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,403 g, 84%).

15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,07 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 7,24 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz), 7,20 (1H, dd,  $J = 8,6, 3,0$  Hz), 3,87 (3H, s).

Etapa 2

dietilamida de ácido 2-(5-metoxi-piridin-2-il)-benzoico

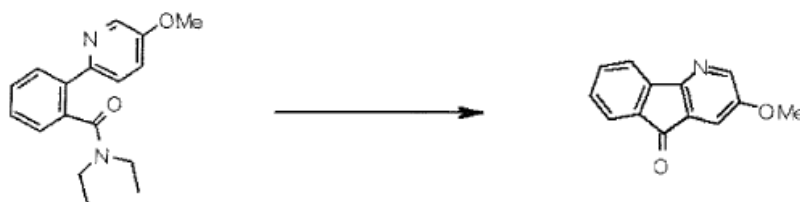


20 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una mezcla de fosfato de tripotasio (6,24 g) y agua (15 ml) a una mezcla de 2-cloro-5-metoxi-piridina (2,05 g), ácido 2-(dietilcarbamoyl)benzenoborónico (4,65 g), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) - diclorometano x (0,584 g) y tolueno (30 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (20 ml), ácido cítrico (2,2 g) y acetato de etilo y la mezcla se agitó y se filtró a través de celite. El filtrado se particionó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=1/11 a 1/2) para dar un producto más o menos purificado (1,144 g) del compuesto del título. Este producto se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J = 7,7, 1,3$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,48-7,32 (3H, m), 7,25-7,15 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,32-2,78 (4H, m), 1,07 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 0,81 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz).

30 Etapa 3

3-metoxi-indeno[1,2-b]piridin-5-ona



35 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una solución 2,66M (1,96 ml) de n-butilitio en n-hexano a una solución de N,N-diisopropilamina (0,734 ml) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió una solución (10 ml) de dietilamida de ácido 2-(5-metoxi-piridin-2-il)-benzoico (1,14 g) en tetrahidrofurano a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y además a temperatura ambiente durante 1

hora. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se colocó en un embudo separador, y se separó en capas añadiendo acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trató con éter etílico a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó para dar el compuesto del título (0,183 g, 22%). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trató con éter etílico a temperatura ambiente durante 20 minutos. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó para dar además el compuesto del título (0,128 g, 15%). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo=3/1) para dar además el compuesto del título (0,134 g, 16%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,37 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,73-7,64 (3H, m), 7,60 (1H, d, J= 3,0 Hz), 7,46-7,42 (1H, m), 3,91 (3H, s).

## Etapa 4

## 3-hidroxi-indeno[1,2-b]piridin-5-ona



Bajo una atmósfera de argón, 3-metoxi-indeno[1,2-b]piridin-5-ona (0,545 g) y cloruro de piridinio (5,89 g) se mezclaron con piridina (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó con calentamiento a 180°C durante 30 minutos evaporando al mismo tiempo piridina, y además se agitó con calentamiento a 200°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,054 g). El sólido obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 10,53 (1H, br s), 8,19 (1H, d, J= 2,8 Hz), 7,68-7,61 (3H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,6 Hz)

## Etapa 5

## 3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-indeno[1,2-b]piridin-5-ona



3-hidroxi-indeno[1,2-b]piridin-5-ona (0,0500 g), azodicarboxilato de di-t-butilo (0,087 g) y trifenil fosfina (0,10 g) se mezclaron con tetrahidrofurano (1,0 ml), se añadió 1-(2-hidroxi-etil)-2-pirrolidona (0,043 ml) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se purificó por cromatografía preparativa de capa delgada (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol-10/1) para dar el compuesto del título (0,0386 g, 49%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,73-7,64 (3H, m), 7,63 (1H, d, J= 2,8 Hz), 7,47-7,42 (1H, m), 4,27 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,57 (2H, t, J= 5,4 Hz), 3,49-3,44 (2H, m), 2,25-2,19 (2H, m), 1,97-1,87 (2H, m).

## Etapa 6

## 1-[2-(5-hidroxi-5-trifluorometil-5-H-indeno[1,2-b]piridin-3-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona



3-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-indeno[1,2-b]piridin-5-ona (0,0376 g) y carbonato de potasio (0,001 g) se mezclaron con dimetilformamida (1,0 ml), y la mezcla se agitó a 0°C. A esta mezcla se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,035 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Además se añadió trimetil(trifluorometil)silano (0,018 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido acético (0,010 ml), después se añadió una solución 1M (0,12 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla de la reacción se añadió acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se colocó en un embudo separador. La capa orgánica se lavó 3 veces con agua (10 ml) y una vez con salmuera saturada (10 ml). La capa

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa delgada (gel de sílice, eluente: n-hexano/acetato de etilo-7/3) para dar el compuesto del título (0,0389 g, 68%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,36 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,82-7,78 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,48-7,43 (1H, m), 4,25 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,59 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,51-3,45 (2H, m), 2,26-2,19 (2H, m), 1,97-1,88 (2H, m).

### Ejemplo 8

Síntesis de forma ópticamente activa de éster metílico de ácido (4-bromo-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-acético (compuesto No. 451) y similar

#### 10 Etapa 1

Sal de forma ópticamente activa de ácido (4-bromo-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-acético y (S)-(-)-1-feniletilamina



15 Ácido (4-bromo-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-acético (0,176 g) y (S)-(-)-1-feniletilamina (0,057 ml) se mezclaron con acetato de etilo (1 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió acetato de etilo, y la mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo (0,233 g). Bajo una atmósfera de nitrógeno, se mezclaron el residuo (0,160 g) y acetato de etilo (2,0 ml). La mezcla se agitó con calentamiento a 80°C hasta que se resolvió el material insoluble, y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Esta suspensión se filtró para dar un sólido (0,044 g). El sólido se mezcló con éter etílico/acetato de etilo (1:1, 1 ml), y la

20 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se lavó con éter etílico/acetato de etilo (1:1, 2 ml). El sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,023 g). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 2 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 16,50 minutos)

25 isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 17,58 minutos)

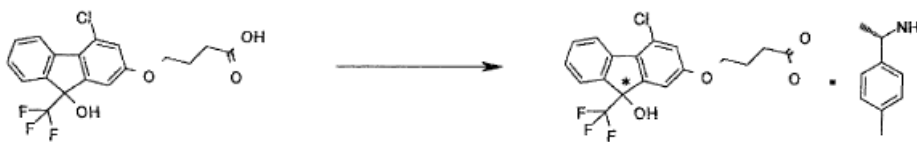
Utilizando la sal como intermediario, se sintetizaron los compuestos No. 451, 467, 474, 475 y 477.

### Ejemplo 9

Síntesis de la forma ópticamente activa de ácido 4-[9-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi]-butírico (compuesto No. 504) y similar

#### 30 Etapa 1

Sal de la forma ópticamente activa de ácido 4-(4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-butírico y (S)-(-)-1-(4-metilfenilo)etilamina



35 Ácido 4-(4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-butírico (0,100 g) y éter isopropílico (2,0 ml) se mezclaron, se añadió (S)-(-)-1-(4-metilfenilo)etilamina (0,0189 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Esta suspensión se filtró para dar una sal (0,0403 g) de una forma ópticamente activa de ácido 4-(4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-butírico y (S)-(-)-1-(4-metilfenilo)etilamina. El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 2 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

40 isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 19,97 minutos)



isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 22,06 minutos)

Utilizando esta sal como intermediario, se sintetizaron los compuestos No. 504, 553, 554, 561, 573, 577, 604, 624, 669, 676, 678, 679, 680, 681, 683, 684, 688, 689 y 698.

### Ejemplo 10

5 Síntesis de la forma ópticamente activa de éster metílico de ácido (4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-acético (compuesto No. 481) y similar

Etapa 1

Sal de la forma ópticamente activa de ácido (4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-acético y (S)-(-)-1-feniletilamina



10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina (0,011 ml) a una mezcla de ácido (4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-2-iloxi)-acético (0,100 g) y éter isopropílico (5,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Esta suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,0414 g). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 2 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 15,67 minutos)

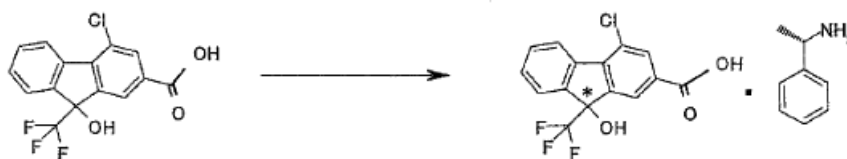
isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 16,39 minutos)

Utilizando esta sal como intermediario, se sintetizaron los compuestos No. 481, 540, 541, 542, 552, 581, 582, 588, 589, 614 y 619.

### 20 Ejemplo 11

Síntesis de la forma ópticamente activa de éster metílico de ácido 4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico (compuesto No. 647) y similar

Sal de la forma ópticamente activa de ácido 4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico y (S)-(-)-1-feniletilamina



25 Etapa 1-1 síntesis de cristal simiente

A una mezcla de ácido 4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico (0,050 g) y éter isopropílico (0,250 ml) se añadió (S)-(-)-1-feniletilamina (0,020 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Esta suspensión se filtró para dar un sólido (0,060 g). El sólido se añadió como un cristal simiente a una mezcla de ácido 4-cloro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoreno-2-carboxílico (0,050 g), (S)-(-)-1-feniletilamina (0,020 ml) y acetato de etilo (0,250 ml), que se habían agitado durante toda la noche a temperatura ambiente con antelación, y la mezcla además se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La suspensión resultante se filtró, y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo. El sólido se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,019 g). El sólido se analizó en condición de análisis por HPLC 4 para descubrir que un isómero con un tiempo de retención largo era el componente principal.

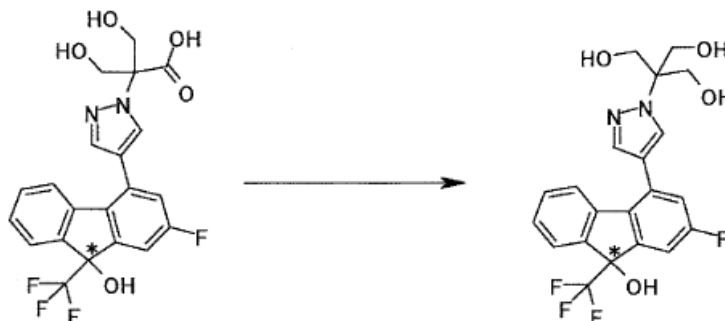
isómero con tiempo de retención corto (tiempo de retención 20,09 minutos)

isómero con tiempo de retención largo (tiempo de retención 21,19 minutos)



## Etapa 2

(+)-2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-2-hidroximetil-propano-1,3-diol



5 A una solución de una forma ópticamente activa (28,3 g) de ácido 2-4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-3-hidroxi-2-hidroximetil-propiónico en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron sucesivamente en gotas a temperatura ambiente una solución 0,93M (225 ml) de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano y una solución 1,09M (32 ml) de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se añadió etanol (57 ml) en gotas a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. A esta mezcla se añadieron agua (150 ml) y carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml, 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente dos veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Una solución del residuo obtenido en etanol (50 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadió borohidruro de sodio (2,3 g) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua (100 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol=20/1 a 9/1) para dar el compuesto del título (21,6 g).

20  $[\alpha]_D^{25} = +71,5^\circ$  (25°C, c=1,000, metanol)

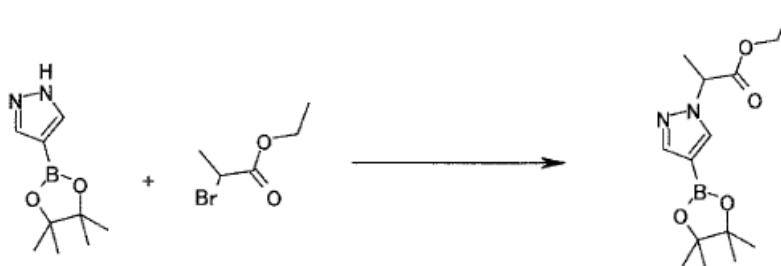
$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,05 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 7,70 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 4,83 (3H, t,  $J = 5,4$  Hz), 3,90 (6H, d,  $J = 5,6$  Hz).

## Ejemplo 13

25 Síntesis de (+)-2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propano-1,3-diol (compuesto No. 673)

## Etapa 1

éster etílico de ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propiónico



30 A una suspensión de 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (21,3 g) y carbonato de potasio (20,7 g) en dimetilformamida (100 ml) se añadió éster etílico de ácido 2-bromo-propiónico (13 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadieron tolueno (100 ml) y agua (150 ml) sucesivamente en gotas. La mezcla se particionó, y la capa acuosa se extrajo con tolueno (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente una vez con carbonato de potasio acuosos al 10% (50 ml), dos veces con agua (50 ml) y una vez con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión

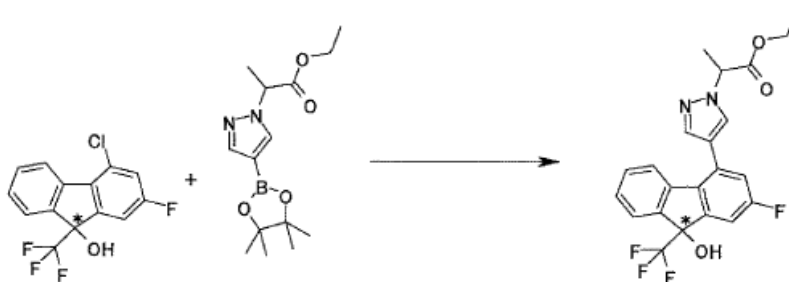
35

reducida para dar el compuesto del título (21,6 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85 (1H, s), 7,81 (1H, s), 5,10 (1H, q,  $J = 7,3$  Hz), 4,19 (2H, q,  $J = 7,1$  Hz), 1,78 (3H, d,  $J = 7,4$  Hz), 1,32 (12H, s), 1,25 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz).

Etapa 2

5 Forma ópticamente activa de éster etílico de ácido 2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico

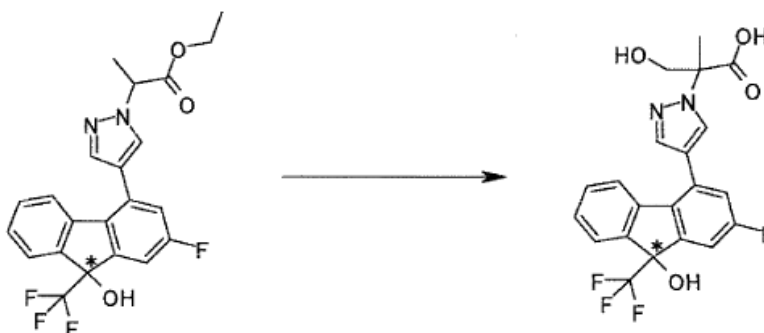


10 A una suspensión de éster etílico de ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-propiónico (29,2 g), (+)-4-cloro-2-fluoro-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (20,4 g), y carbonato hidrógeno de sodio (11,1 g) en tolueno/agua (200 ml/66 ml) se añadieron acetato de paladio (743 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (2,72 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 115°C durante 8 horas. A la mezcla de reacción se añadieron carbón activado (10 g) y Celite (10 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, y el sólido se lavó con tolueno (100 ml). El filtrado se particionó, y la capa acuosa se extrajo con tolueno (60 ml). La capa orgánica combinada se lavó 3 veces con agua (100 ml), y una vez con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido en tolueno/acetato de etilo (3/1, 130 ml) se añadió gel de sílice (40 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano/acetato de etilo-5/1 a 2/1) para dar el compuesto del título (27,9 g).

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,20-8,18 (1H, m), 7,72-7,71 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,37-7,23 (4H, m), 5,40-5,34 (1H, m), 4,22-4,15 (2H, m), 1,78-1,75 (3H, m), 1,23-1,18 (3H, m).

Etapa 3

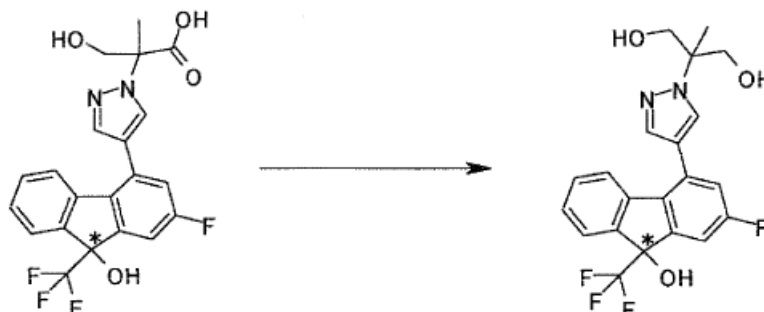
forma ópticamente activa de ácido 2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-3-hidroxi-2-metil-propiónico



25 A una solución de una forma ópticamente activa (27,9 g) de éster etílico de ácido 2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico y paraformaldehído (17,0 g) en dimetilformamida (100 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución 1M (170 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a 100°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el sólido se lavó con acetato de etilo (100 ml). Al filtrado se añadió ácido clorhídrico 1N (400 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente una vez con ácido clorhídrico 1N (100 ml), dos veces con salmuera (agua/salmuera saturada=100 ml/10 ml) y una vez con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a azeotropía dos veces con tolueno para dar el compuesto del título (26,6 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,19-8,17 (1H, m), 7,71-7,70 (1H, m), 7,66-7,61 (1H, m), 7,46-7,19 (7H, m), 5,35-5,22 (1H, m), 4,21-4,12 (1H, m), 3,96-3,88 (1H, m), 1,80 (3H, s).

Etapa 4 (+)-2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-2-metil-propano-1,3-diol



5 A una solución de una forma ópticamente activa (26,6 g) de ácido 2-[4-(2-fluoro-9-hidroxi-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-3-hidroxi-2-metil-propiónico en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió en gotas a temperatura ambiente una solución 1,09M (200 ml) de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió en gotas etanol (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó at 80°C durante 1 hora. A esta mezcla se añadieron agua (200 ml) y carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente dos veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (17,4 g).

15  $[\alpha]_D^{25} = +72,4^\circ$  (25°C, c=1,004, metanol)

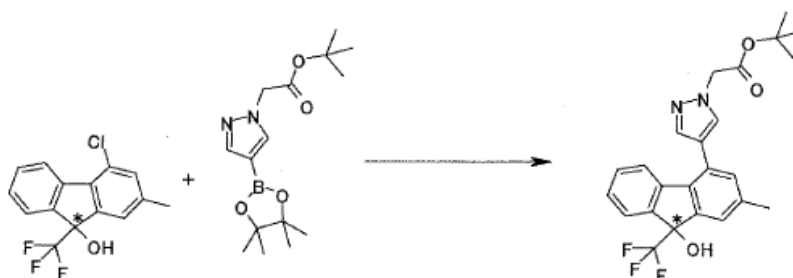
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,05 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,68 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,65-7,62 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,35-7,26 (2H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 4,98-4,93 (2H, m), 3,84-3,79 (2H, m), 3,76-3,70 (2H, m), 1,52 (3H, s).

#### Ejemplo 14

20 Síntesis de (+)-2-hidroximetil-2-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propano-1,3-diol (compuesto No. 707)

Etapa 1

forma ópticamente activa de éster t-butilico de ácido [4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-acético



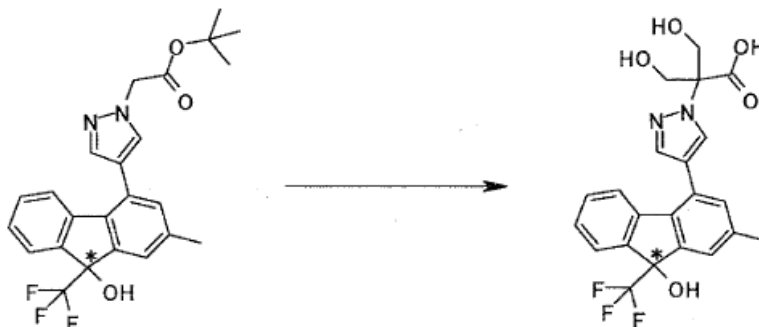
25 A una suspensión de [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-acetato de t-butilo (24,8 g), (+)-4-cloro-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-9-ol (20,0 g), y carbonato hidrógeno de sodio (11,3 g) en tolueno/agua (200 ml/60 ml) se añadieron acetato de paladio (750 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (2,75 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua (80 ml) y carbón activado (2,0 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, y el sólido se lavó con tetrahidrofurano (100 ml). El filtrado se particionó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente dos veces con agua (100 ml) y una vez con salmuera saturada (100 ml), se añadieron sulfato de sodio anhidro y gel de sílice (40 g) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trató con solución de n-hexano/acetato de etilo (2/1, 120 ml), y la suspensión resultante se filtró para dar el

compuesto del título (17,8 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,65 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 7,60 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 7,51-7,49 (1H, m), 7,40-7,37 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,14-7,13 (1H, m), 4,93 (1H, d,  $J = 17,4$  Hz), 4,88 (1H, d,  $J = 17,4$  Hz), 4,80 (1H, s), 2,42 (3H, s), 1,52 (9H, s).

### 5 Etapa 2

forma ópticamente activa de ácido  
3-hidroxi-2-hidroximetil-2-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico

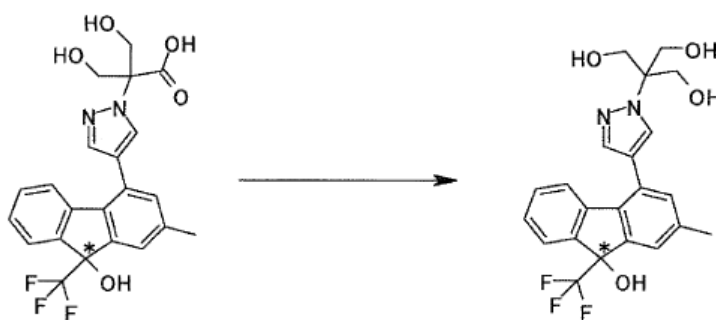


A una solución de una forma ópticamente activa (17,8 g) de  
10 [4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-acetato de t-butilo y paraformaldehído (12,0 g) en dimetilformamida (60 ml) se añadió a temperatura ambiente una solución 1M (120 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano, y la mezcla se agitó a 95°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1N (180 ml) y agua (90 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (180 ml). La capa acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo (90 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente una vez con  
15 ácido clorhídrico 1N (90 ml), dos veces con agua (90 ml) y una vez con salmuera saturada (90 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (15,5 g).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 13,10 (1H, br s), 8,03 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,15 (2H, s), 5,14 (2H, br s), 4,21-4,09 (4H, m), 2,39 (3H, s).

### Etapa 3

20 (+)-2-hidroximetil-2-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propano-1,3-diol



A una solución de una forma ópticamente activa (15,5 g) de ácido  
25 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-[4-(9-hidroxi-2-metil-9-trifluorometil-9H-fluoren-4-il)-pirazol-1-il]-propiónico en tetrahydrofurano (31 ml) se añadió en gotas a temperatura ambiente una solución 1,09M (127 ml) de complejo de borano-tetrahydrofurano en tetrahydrofurano, y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadió en gotas etanol (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 15°C durante 1 hora. A esta mezcla se añadieron agua (90 ml) y carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (150 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml, 75 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente una vez con carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (75 ml), dos veces con agua (75 ml) y una vez con salmuera saturada (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo obtenido en  
30 etanol (45 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,3 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1N (150 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1,50 ml). La capa acuosa separada se extrajo nuevamente con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica combinada se lavó

sucesivamente con agua (75 ml), carbonato hidrógeno de sodio acuoso saturado (75 ml), agua (75 ml) y salmuera saturada (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol=20/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (12,6 g).

5  $[\alpha]_D^{25} = +65,6^\circ$  (25°C, c=1,008, metanol)

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 7,96 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 7,31-7,21 (2H, m), 7,14 (2H, s), 4,82 (3H, t, J = 5,6 Hz), 3,91 (6H, d, J = 5,6 Hz), 2,39 (3H, s).

De la misma manera que en los ejemplos mencionados más arriba, se obtuvieron los compuestos No. 1-707 incluyendo los compuestos mostrados en los ejemplos mencionados más arriba. Las fórmulas estructurales y datos de espectro  $^1\text{H-RMN}$  obtenidos del compuesto se muestran en la Tabla 1-1 a Tabla 1-106.

En las Tablas, los compuestos ópticamente activos se indican con (forma ópticamente activa) bajo compuesto No. Entre ellos, los medidos para la rotación óptica están marcados con (+) o (-) en las fórmulas estructurales.

El espectro  $^1\text{H-RMN}$  se midió en  $\text{CDCl}_3$  o DMSO- $\text{D}_6$  usando tetrametilsilano como un estándar interno, y todos los valores b se muestran en ppm.

15 Los símbolos en las Tablas significan lo siguiente.

S: singlete

d: doblete

t: triplete

q: cuarteto

20 dd: doble doblete

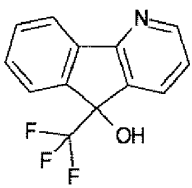
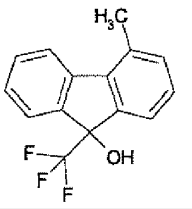
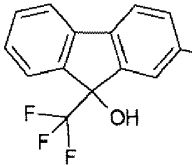
ddd: doble doble doblete

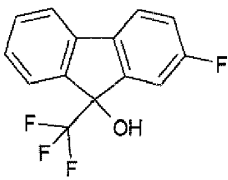
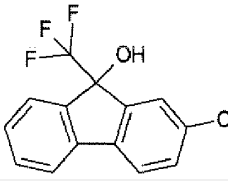
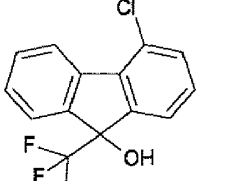
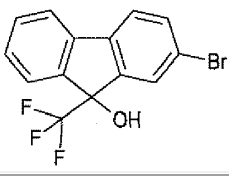
brs: singlete ancho

m: multiplete

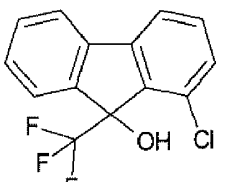
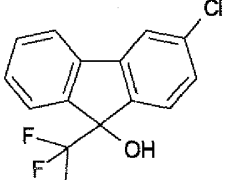
J: constante de acoplamiento.

25 [Tabla 1-1]

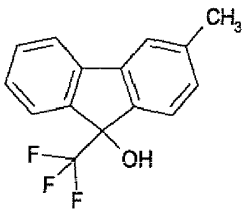
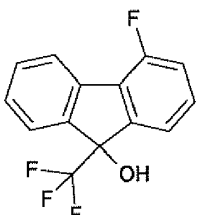
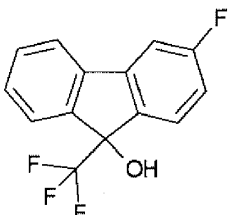
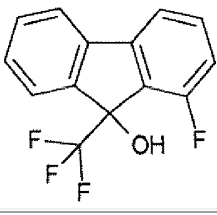
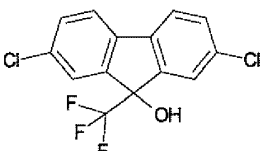
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
1		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,65 (1H, dd, J = 5,1, 1,6 Hz), 8,04-8,01 (1H, m), 7,92-7,90 (1H, m), 7,75-7,72 (1H, m), 7,63-7,59 (1H, m), 7,57-7,52 (pH, m), 7,50 (1H, s), 7,39 (1H, dd, J = 7,7, 4,9 Hz).
2		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,55-7,49 (2H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,32-7,27 (2H, m), 7,17 (1H, s), 2,64 (3H, s).
3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,37-7,30 (2H, m), 7,17 (1H, s), 2,39 (3H, s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
4		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (1H, dd, $J = 8,4, 5,1$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,44-7,34 (4H, m).
5		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,67 (2H, m), 7,65-7,63 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,51-7,44 (2H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 2,71 (1H, s).
6		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,34 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,75-7,71 (1H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 2,71 (1H, br s).
7		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,86-7,83 (1H, m), 7,72-7,61 (3H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 2,73 (1H, s).

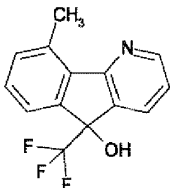
[Tabla 1-2]

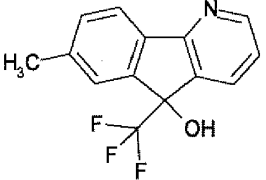
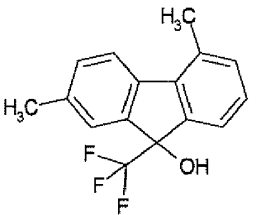
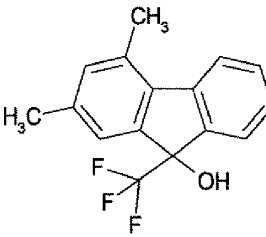
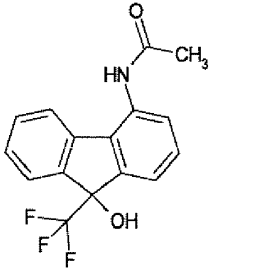
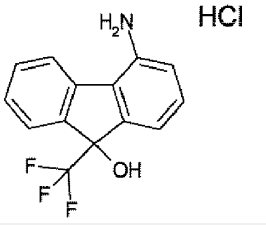
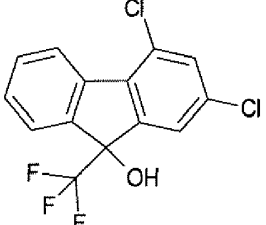
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
8		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,74-7,71 (1H, m), 7,66-7,63 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 7,29-7,26 (1H, m), 3,73 (1H, s).
9		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,68 (1H, m), 7,65-7,60 (3H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz), 2,69 (1H, s).



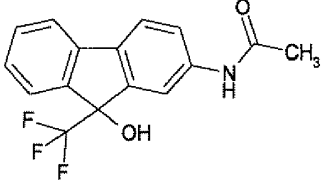
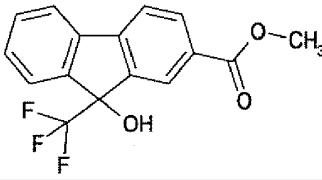
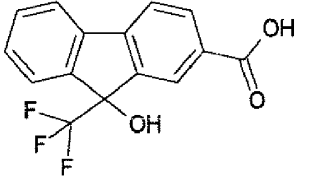
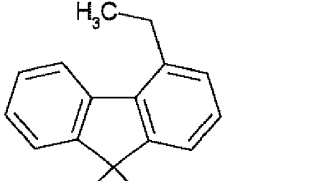
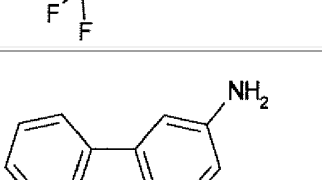
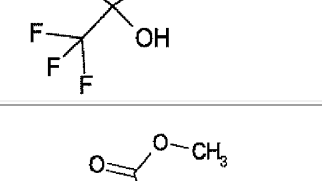
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
10		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,81 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,68-7,66 (1H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 7,15 (1H, s), 2,40 (3H, s).
11		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,81-7,78 (1H, m), 7,71-7,68 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m), 7,49-7,43 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m).
12		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93-7,90 (1H, m), 7,79 (1H, dd, $J = 9,0, 2,3$ Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,23-7,17 (1H, m).
13		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,90 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,68-7,65 (1H, m), 7,60-7,52 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,21-7,15 (1H, m).
14		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,65 (2H, m), 7,55 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,46 (2H, dd, $J = 8,1, 2,1$ Hz), 2,77 (1H, s).

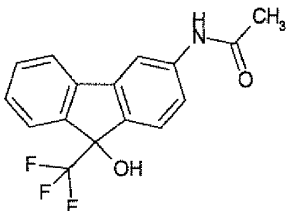
[Tabla 1-3]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
15		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,67 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 8,03-7,99 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,43-7,34 (4H, m), 2,80 (3H, s).

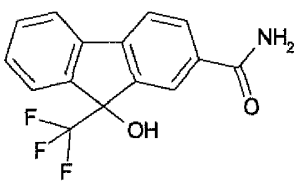
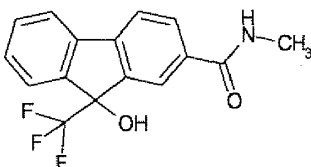
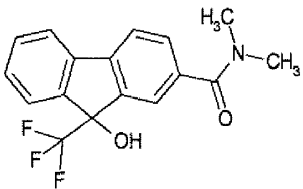
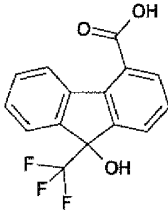
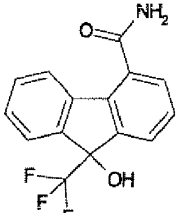
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
16		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,61 (1H, dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,56-7,53 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,35 (1H, dd, $J = 7,6, 5,0$ Hz), 2,43 (3H, s).
17		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,56-7,53 (2H, m), 7,30-7,27 (1H, m), 7,24-7,22 (2H, m), 2,66 (1H, br s), 2,64 (3H, s), 2,44 (3H, s).
18		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,74 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,38-7,36 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,08-7,06 (1H, m), 2,66 (1H, br s), 2,62 (3H, s), 2,39 (3H, s).
19		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,95 (1H, br s), 7,77 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,67-7,62 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,42-7,35 (3H, m), 7,26 (1H, s), 2,17 (3H, br s).
20		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,35-7,31 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 7,05-6,98 (1H, m), 6,13 (3H, br s).
21		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,28-8,25 (1H, m), 7,80 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,74-7,71 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,64-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,55-7,51 (1H, m).

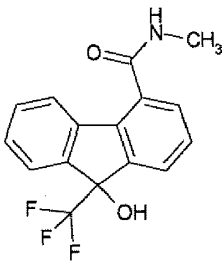
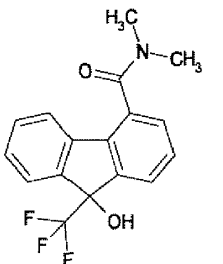
[Tabla 1-4]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
22		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 10,14 (1H, br s), 7,97-7,96 (1H, m), 7,77-7,74 (2H, m), 7,71-7,68 (1H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,22 (1H, s), 2,07 (3H, s).
23		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,20-8,18 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,00-7,97 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,48 (1H, s), 3,90 (3H, s).
24		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,18 (1H, br s), 8,19-8,17 (1H, m), 8,11 (1H, dd, J = 8,0, 1,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,98-7,95 (1H, m), 7,71-7,68 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,43 (1H, s).
25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,56-7,49 (2H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,33 (2H, d, J = 4,9 Hz), 7,16 (1H, s), 3,09-2,95 (2H, m), 1,28 (3H, t, J = 7,5 Hz).
26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,57-7,54 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,28-7,24 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,83 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 5,44 (2H, br s).
27		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,07-8,04 (1H, m), 7,88-7,82 (2H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,55-7,44 (3H, m), 7,36 (1H, s), 3,97 (3H, s).

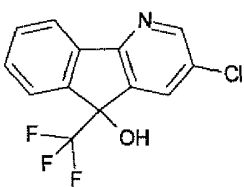
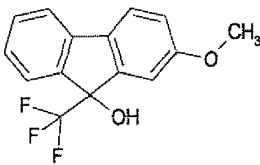
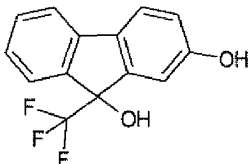
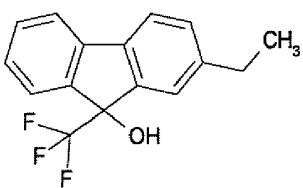
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
28		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 10,17 (1H, br s), 8,06 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,16 (1H, s), 2,09 (3H, s).

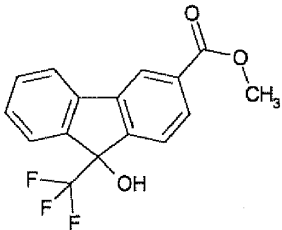
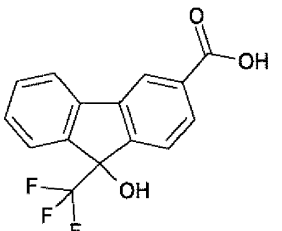
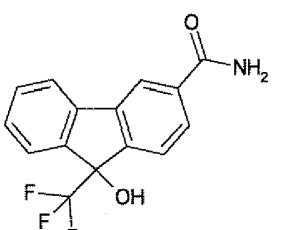
[Tabla 1-5]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
29		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,18-8,16 (1H, m), 8,12 (1H, br s), 8,05 (1H, dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,96-7,92 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,35 (1H, s).
30		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,63-8,55 (1H, m), 8,15-8,11 (1H, m), 8,00 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,96-7,91 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,36 (1H, s), 2,81 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).
31		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,91 (2H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,63-7,62 (1H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,37 (1H, s), 3,00 (3H, br s), 2,96 (3H, br s).
32		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,52 (1H, br s), 8,23 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,84-7,80 (2H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,54-7,42 (3H, m), 7,31 (1H, br s).
33		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,11 (1H, br s), 7,94 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,72-7,64 (3H, m), 7,50-7,38 (4H, m), 7,28 (1H, s).

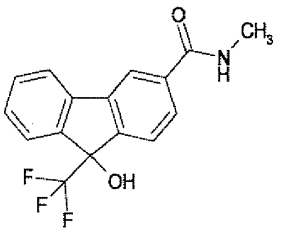
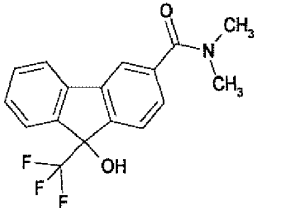
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,62-8,54 (1H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,50-7,38 (4H, m), 7,29 (1H, s), 2,86 (3H, d, $J = 4,4$ Hz).
35		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,71-7,66 (2H, m), 7,53-7,34 (5H, m), 7,33 (1H, br s), 3,14 (3H, s), 2,76 (3H, s).

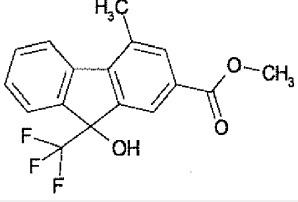
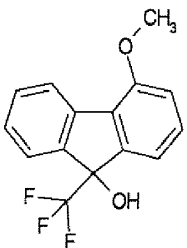
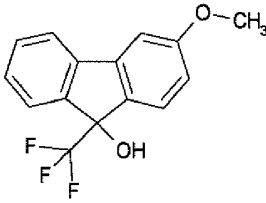
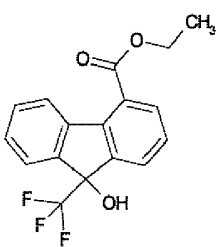
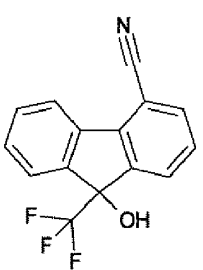
[Tabla 1-6]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
36		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,73 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,93-7,89 (1H, m), 7,76-7,73 (1H, m), 7,67-7,56 (2H, m), 7,66 (1H, s).
37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,73 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,17-7,15 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 3,83 (3H, s).
38		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,82 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,07-7,04 (1H, m), 6,87 (1H, dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz).
39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,80 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,50-7,46 (2H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,19 (1H, s), 2,69 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,22 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
40		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,41 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 8,05-7,99 (2H, m), 7,81-7,77 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,44 (1H, s), 3,92 (3H, s).
41		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,23 (1H, br s), 8,38 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 8,02-7,97 (2H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,41 (1H, s).
42		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 8,08 (1H, br s), 7,90-7,86 (2H, m), 7,71-7,65 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,51 (1H, br s), 7,45-7,41 (1H, m), 7,35 (1H, s).

[Tabla 1-7]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,59-8,53 (1H, m), 8,26 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,72-7,69 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35 (1H, s), 2,83 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).
44		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,91 (2H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,55-7,50 (1H, m), 7,44-7,37 (2H, m), 7,33 (1H, s), 3,03 (3H, br s), 2,94 (3H, br s).

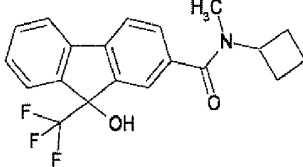
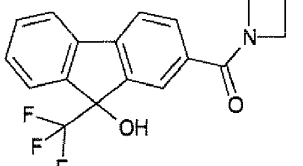
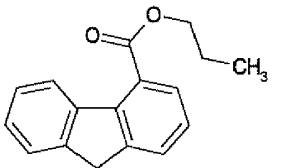
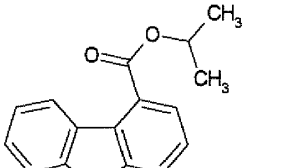
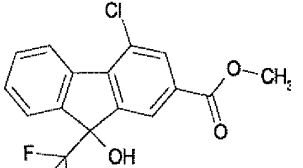
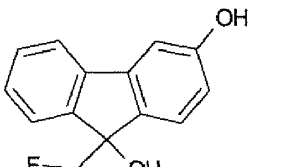
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
45		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,07-8,04 (1H, m), 7,98-7,94 (2H, m), 7,76-7,71 (1H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,41 (1H, s), 3,89 (3H, s), 2,71 (3H, s).
46		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,40-7,32 (2H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,98 (3H, s).
47		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,54-7,47 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,40-7,35 (1H, m), 7,10 (1H, s), 6,92 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 3,85 (3H, s).
48		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,29 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,91-7,84 (2H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 4,48 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,72 (1H, s), 1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz).
49		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,23-8,19 (1H, m), 7,98 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,63-7,54 (2H, m), 7,55 (1H, s).

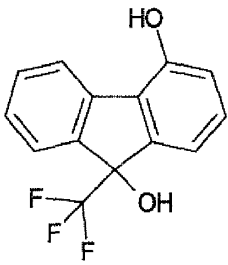
[Tabla 1-8]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
50		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,54 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,45 (1H, br s), 8,37-8,33 (1H, m), 7,79-7,74 (1H, m), 7,54-7,44 (2H, m), 4,03 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,03 (0H, s).
51		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,42-7,34 (2H, m), 3,97 (1H, br s), 3,53 (1H, br s), 3,26 (1H, br s), 3,03-2,91 (3H, m), 1,26-1,10 (3H, m).
52		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,75-7,72 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,63-7,61 (1H, m), 7,60 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 3,87 (1H, s), 3,75-3,22 (4H, m), 1,73-1,43 (6H, m).
53		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 4,36 (1H, br s), 3,62-3,35 (4H, m), 1,98-1,80 (4H, m).
54		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,63-7,57 (2H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,36-7,32 (1H, m), 3,93 (1H, br s), 3,50 (2H, br s), 3,25 (2H, br s), 1,22 (3H, br s), 1,12 (3H, br s).
55		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,84 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m).
56		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,64 (1H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,53-7,42 (4H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,25-7,20 (2H, m), 7,17-7,12 (1H, m), 7,07-7,02 (2H, m), 3,50 (3H, s), 2,84 (1H, br s).

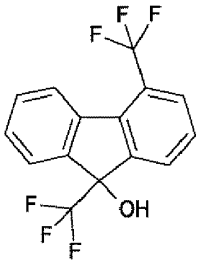
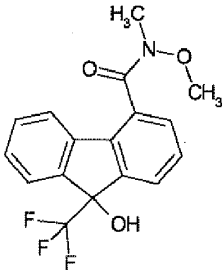
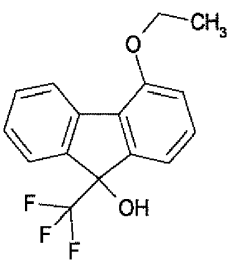
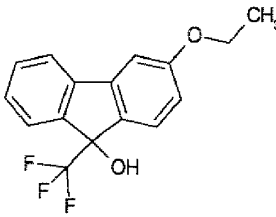


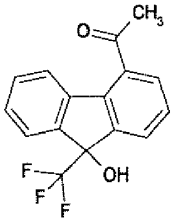
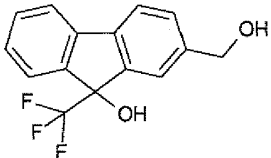
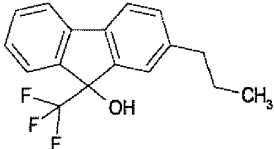
[Tabla 1-9]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
57		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,65-7,60 (2H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 4,33-3,47 (1H, m), 3,13-2,80 (3H, m), 2,33-1,93 (4H, m), 1,79-1,37 (2H, m).
58		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,83-7,80 (1H, m), 7,78-7,73 (1H, m), 7,71-7,67 (2H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 4,39-3,99 (5H, m), 2,37-2,26 (2H, m).
59		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,07 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,87-7,84 (1H, m), 7,83 (1H, dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,54-7,44 (3H, m), 7,36 (1H, s), 4,36 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 1,83-1,73 (2H, m), 0,99 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).
60		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,09 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,86-7,83 (1H, m), 7,79 (1H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,71-7,68 (1H, m), 7,55-7,44 (3H, m), 7,35 (1H, s), 5,33-5,23 (1H, m), 1,40 (3H, d, $J = 3,7$ Hz), 1,38 (3H, d, $J = 3,7$ Hz).
61		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,36 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,14-8,13 (1H, m), 8,09 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,79-7,76 (1H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,61-7,57 (1H, m), 3,92 (3H, s).
62		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 9,81 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 6,99 (1H, s), 6,75 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz).

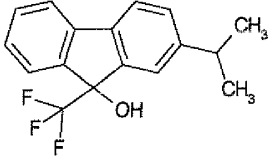
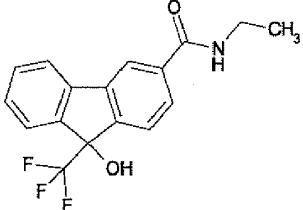
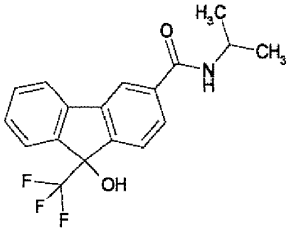
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
63		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 10,27 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 7,12-7,08 (2H, m), 6,94 (1H, dd, $J = 8,1, 0,9$ Hz).

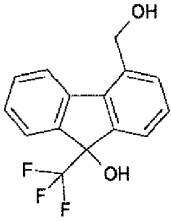
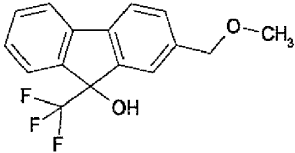
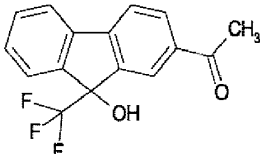
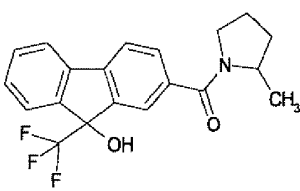
[Tabla 1-10]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
64		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,00-7,97 (1H, m), 7,92-7,89 (2H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,66-7,60 (2H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,48 (1H, s).
65		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,74-7,65 (2H, m), 7,53-7,39 (5H, m), 7,35 (1H, s), 3,42 (3H, br s), 3,36 (3H, br s).
66		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,48 (3H, t, $J = 6,9$ Hz).
67		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,85 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 7,08 (1H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 1,37 (3H, t, $J = 6,9$ Hz).

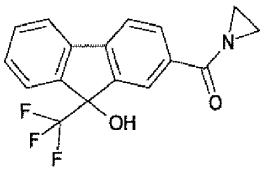
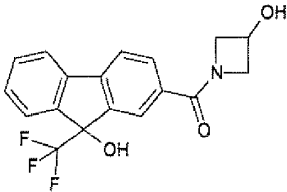
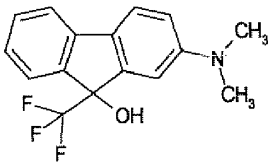
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
68		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,89-7,79 (3H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,54-7,40 (3H, m), 7,31 (1H, s), 2,71 (3H, s).
69		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,33 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,6 Hz).
70		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (1H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,52-7,50 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,34-7,27 (2H, m), 2,70 (1H, br s), 2,69-2,63 (2H, m), 1,74-1,64 (2H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz).

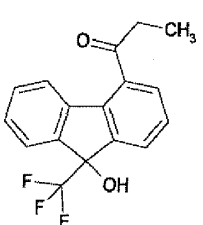
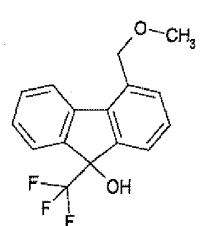
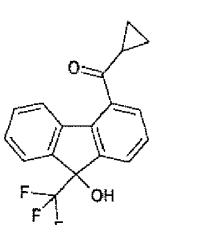
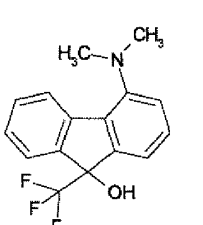
[Tabla 1-11]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
71		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 3,05-2,93 (1H, m), 2,70 (1H, s), 1,31 (3H, d, J = 1,4 Hz), 1,29 (3H, d, J = 1,4 Hz).
72		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,59-8,55 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,72-7,65 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35 (1H, s), 3,37-3,29 (2H, m), 1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz).
73		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,35-8,31 (1H, m), 8,27-8,25 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,72-7,65 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35 (1H, s), 4,17-4,08 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,19 (3H, s).

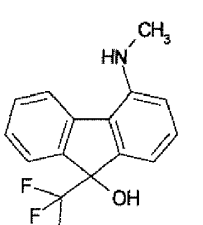
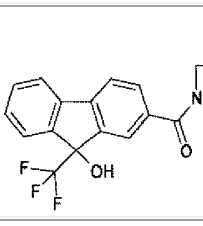
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
74		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,83 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,50 (3H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,17 (1H, s), 5,43 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,91-4,81 (2H, m).
75		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,86-7,81 (2H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,46-7,43 (1H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 7,24 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,34 (3H, s).
76		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,18-8,15 (2H, m), 8,05-7,98 (2H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,44 (1H, s), 2,64 (3H, s).
77		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,73-7,61 (3H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,39 (0,5H, s), 7,35 (0,5H, s), 4,23-3,94 (1H, m), 3,60-3,47 (1H, m), 3,38-3,29 (1H, m), 2,14-2,03 (1H, m), 1,97-1,82 (1H, m), 1,78-1,66 (1H, m), 1,62-1,50 (1H, m), 1,33-1,20 (2H, m), 0,95-0,77 (1H, m).

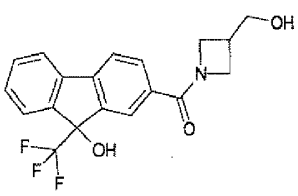
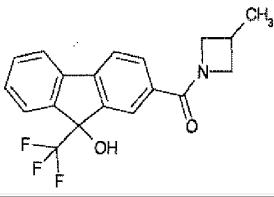
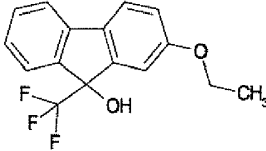
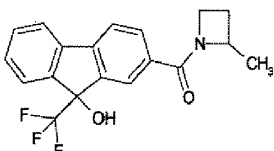
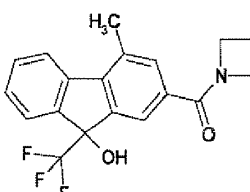
[Tabla 1-12]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
78		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13-8,11 (1H, m), 8,03-7,92 (3H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,41 (1H, s), 4,48-4,42 (2H, m), 4,02-3,97 (2H, m).
79		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,91 (2H, m), 7,87-7,85 (1H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,39 (1H, s), 5,76 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 4,56-4,43 (2H, m), 4,34-4,22 (1H, m), 4,13-4,00 (1H, m), 3,89-3,71 (1H, m).
80		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,64-7,60 (1H, m), 7,51-7,47 (2H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,76 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 3,03 (6H, s), 2,69 (1H, br s).

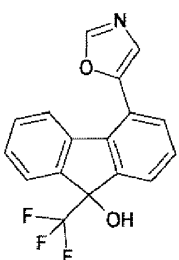
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
81		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,80-7,76 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,52-7,40 (3H, m), 7,32 (1H, s), 3,16-2,97 (2H, m), 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz).
82		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69-7,65 (1H, m), 7,64-7,60 (1H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 7,43-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, s), 4,79 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,74 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,40 (3H, s).
83		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,83-7,78 (2H, m), 7,72-7,66 (2H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 7,49-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, s), 2,62-2,55 (1H, m), 1,26-1,14 (4H, m).
84		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,92 (1H, m), 7,65-7,62 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,38-7,30 (3H, m), 7,23 (1H, dd, J = 7,1, 2,0 Hz), 7,13 (1H, s), 2,76 (6H, s).

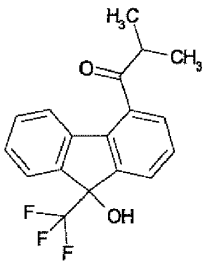
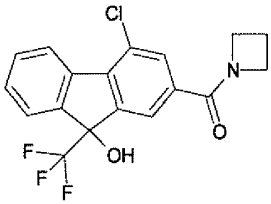
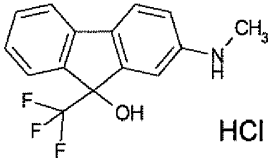
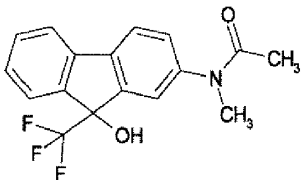
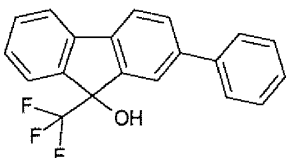
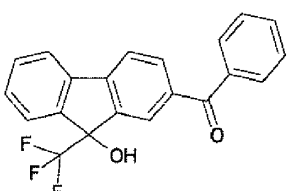
[Tabla 1-13]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
85		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,63-7,61 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 6,82 (2H, br s), 6,67 (2H, s), 2,88 (3H, s).
86		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,92 (2H, m), 7,90-7,87 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, br s), 4,55-4,40 (1H, m), 4,32-4,23 (2H, m), 4,22-4,11 (1H, m), 3,97-3,78 (1H, m), 3,24 (3H, s).

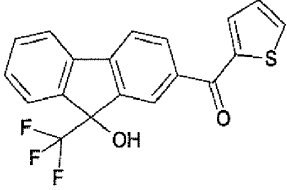
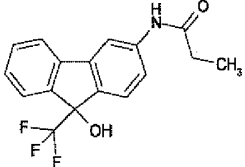
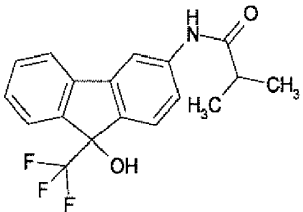
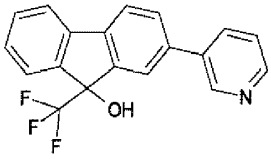
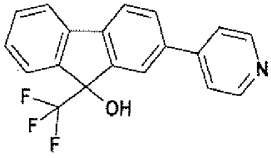
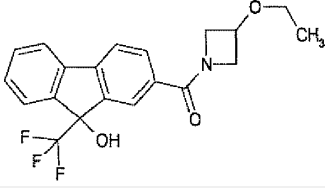
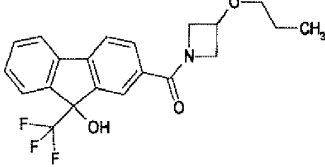
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
87		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,88-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,40 (1H, s), 4,83 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,40-4,31 (1H, m), 4,10-4,03 (2H, m), 3,84-3,78 (1H, m), 3,56 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,80-2,69 (1H, m).
88		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,14-8,11 (1H, m), 8,01-7,96 (1H, m), 7,92-7,86 (2H, m), 7,69-7,63 (1H, m), 7,57-7,50 (1H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,32 (1H, s), 4,41-4,33 (1H, m), 3,95-3,85 (1H, m), 3,65-3,54 (1H, m), 3,19-3,07 (1H, m), 2,11-1,94 (1H, m), 0,95 (3H, d, J = 6,4 Hz).
89		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,63 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,67 (1H, s), 1,44 (3H, t, J = 6,9 Hz).
90		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,95-7,91 (2H, m), 7,87-7,71 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,40 (0,5H, s), 7,36 (0,5H, s), 4,84-3,87 (3H, m), 2,46-2,31 (1H, m), 1,94-1,74 (1H, m), 1,55-1,35 (2H, m), 2,21-1,00 (1H, m).
91		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93-7,88 (1H, m), 7,74-7,68 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32 (1H, s), 4,39-4,29 (2H, m), 4,12-4,02 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,34-2,23 (2H, m).

[Tabla 1-14]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
92		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,64 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,59-7,56 (2H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,11-7,06 (1H, m).

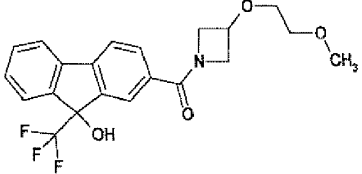
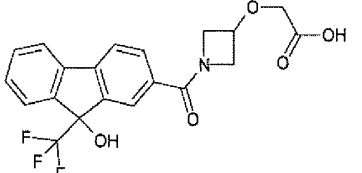
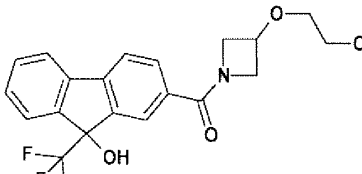
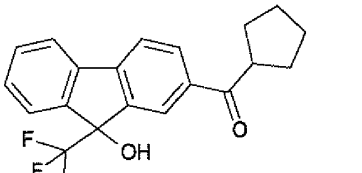
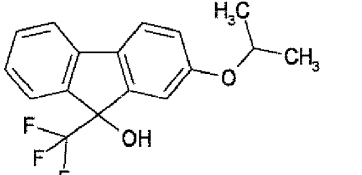
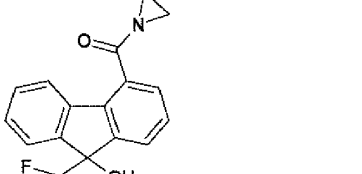
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
93		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,80-7,76 (1H, m), 7,75-7,71 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,52-7,39 (4H, m), 7,32 (1H, s), 3,50-3,42 (1H, m), 1,18 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,13 (3H, d, $J = 7,0$ Hz).
94		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,83-7,81 (1H, m), 7,78-7,73 (2H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,57 (1H, s), 4,39-4,33 (2H, m), 4,11-4,04 (2H, m), 2,34-2,24 (2H, m).
95	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,73-7,66 (2H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,29-7,23 (1H, m), 7,17 (1H, br s), 6,99 (1H, br s), 4,64 (2H, br s), 2,81 (3H, br s).
96		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,74-7,65 (3H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 3,29 (3H, br s), 3,10 (1H, br s), 1,91 (3H, br s).
97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,89-7,87 (1H, m), 7,83 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,73-7,69 (2H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,56-7,49 (3H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,35 (1H, s).
98		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,06 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,02-7,99 (2H, m), 7,92 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,79-7,75 (2H, m), 7,74-7,69 (2H, m), 7,63-7,57 (3H, m), 7,52-7,47 (2H, m).

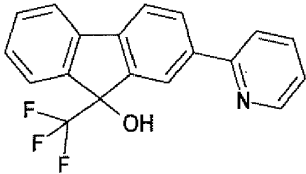
[Tabla 1-15]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
99		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,18-8,16 (1H, m), 8,09-8,00 (4H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,36-7,33 (1H, m).
100		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 10,09 (1H, s), 8,10-8,08 (1H, m), 7,71 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,57-7,47 (3H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,14 (1H, s), 2,37 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,11 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).
101		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 10,05 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,57-7,48 (3H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,15 (1H, s), 2,69-2,58 (1H, m), 1,13 (6H, d, $J = 6,7$ Hz).
102		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,61 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,44-8,42 (1H, m), 7,89-7,85 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,60-7,57 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 4,49 (1H, br s).
103		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,58-8,55 (2H, m), 7,87-7,85 (1H, m), 7,78-7,69 (4H, m), 7,54-7,47 (3H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 4,19 (1H, br s).
104		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,90 (2H, m), 7,87 (1H, s), 7,79-7,74 (1H, m), 7,69-7,64 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,38 (1H, s), 4,52-4,43 (1H, m), 4,37-4,23 (2H, m), 4,21-4,11 (1H, m), 3,89-3,82 (1H, m), 3,42 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 1,13 (3H, t, $J = 7,0$ Hz).
105		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97-7,91 (2H, m), 7,88 (1H, s), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,39 (1H, br s), 4,54-4,43 (1H, m), 4,37-4,24 (2H, m), 4,22-4,12 (1H, m), 3,90-3,83 (1H, m), 3,36-3,27 (2H, m), 1,58-1,48 (2H, m), 0,88 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

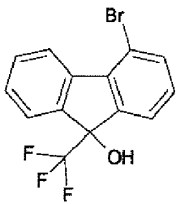
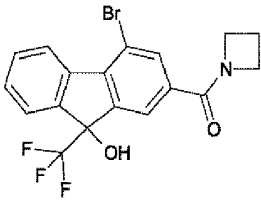
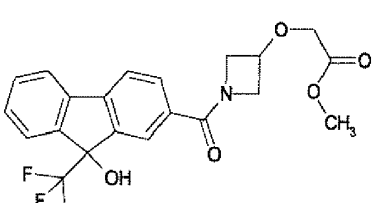
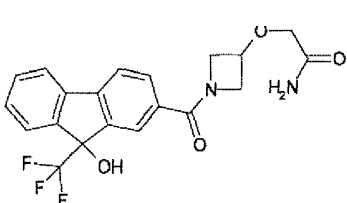
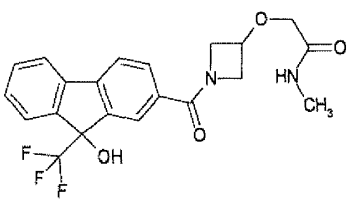


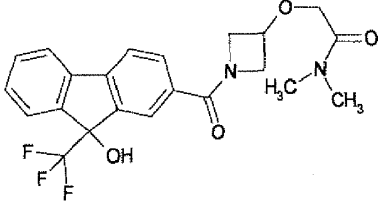
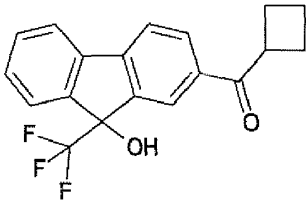
[Tabla 1-16]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97-7,91 (2H, m), 7,90-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,39 (1H, br s), 4,53-4,42 (1H, m), 4,41-4,34 (1H, m), 4,32-4,24 (1H, m), 4,21-4,12 (1H, m), 3,92-3,82 (1H, m), 3,55-3,49 (2H, m), 3,48-3,43 (2H, m), 3,25 (3H, s).
107		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,73 (1H, br s), 7,97-7,92 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,40 (1H, br s), 4,53-4,42 (2H, m), 4,33-4,19 (2H, m), 4,07 (2H, s), 3,98-3,90 (1H, m).
108		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,92 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, s), 4,67 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,54-4,45 (1H, m), 4,41-4,35 (1H, m), 4,32-4,24 (1H, m), 4,21-4,13 (1H, m), 3,94-3,84 (1H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,45-3,40 (2H, m).
109		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,21-8,17 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,00-7,97 (1H, m), 7,71-7,68 (1H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,43 (1H, s), 3,92-3,83 (1H, m), 1,99-1,88 (2H, m), 1,84-1,70 (2H, m), 1,66-1,61 (4H, m).
110		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,73 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60-7,56 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,14-7,11 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 4,71-4,61 (1H, m), 1,31 (3H, d, J = 4,6 Hz), 1,29 (3H, d, J = 4,4 Hz).
111		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81-7,78 (1H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,52-7,41 (3H, m), 7,32 (1H, s), 4,55-4,49 (2H, m), 4,16-4,10 (2H, m).

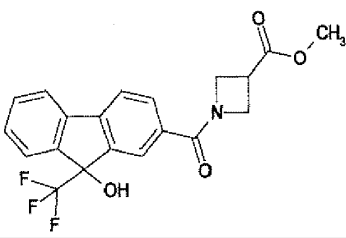
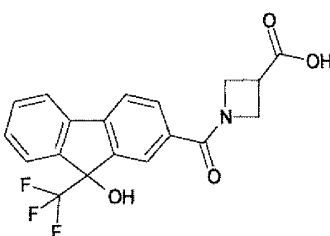
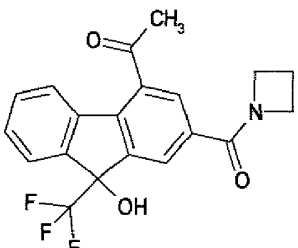
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
112		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,54-8,52 (1H, m), 8,18-8,16 (1H, m), 8,04 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,77-7,64 (4H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 4,05 (1H, br s).

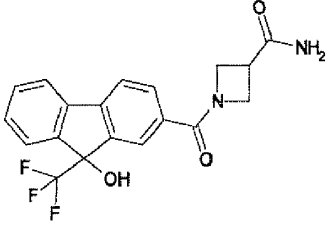
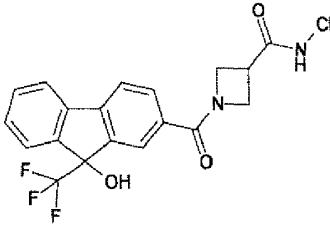
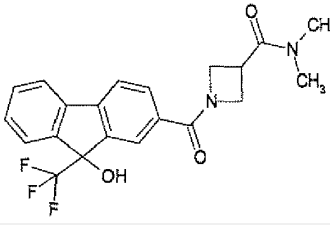
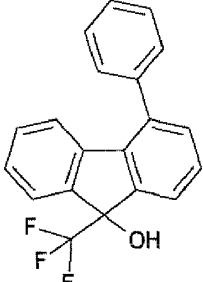
[Tabla 1-17]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
113		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,45 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,76-7,67 (3H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,40 (1H, br s), 7,37-7,33 (1H, m).
114		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,50-8,47 (1H, m), 7,91 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,87-7,84 (1H, m), 7,76-7,73 (1H, m), 7,67-7,62 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,55 (1H, s), 4,41-4,30 (2H, m), 4,14-4,02 (2H, m), 2,34-2,23 (2H, m).
115		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,78-7,64 (3H, m), 7,61-7,57 (2H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 5,34 (0,5H, br s), 5,16 (0,5H, br s), 4,48-3,93 (7H, m), 3,76 (3H, s).
116		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,88-7,87 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,36 (1H, br s), 7,27 (1H, br s), 4,55-4,45 (1H, m), 4,45-4,39 (1H, m), 4,31-4,21 (2H, m), 4,01-3,92 (1H, m), 3,83 (2H, s).
117		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,93 (2H, m), 7,89-7,87 (1H, m), 7,84 (1H, br s), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, br s), 4,58-4,46 (1H, m), 4,45-4,38 (1H, m), 4,34-4,17 (2H, m), 4,01-3,91 (1H, m), 3,87 (2H, s), 2,62 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).

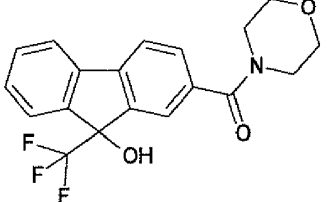
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
118		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,92 (2H, m), 7,88-7,87 (1H, m), 7,79-7,76 (it, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,40 (1H, br s), 4,54-4,39 (2H, m), 4,32-4,17 (2H, m), 4,20 (2H, s), 3,99-3,87 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,81 (3H, s).
119		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,15-8,11 (1H, m), 8,08-8,05 (1H, m), 8,03-7,96 (2H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,44 (1H, s), 4,23-4,14 (1H, m), 2,33-2,23 (4H, m), 2,13-2,00 (1H, m), 1,87-1,75 (1H, m).

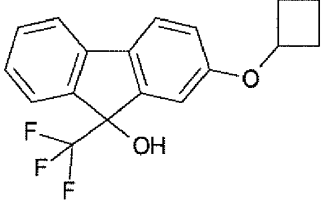
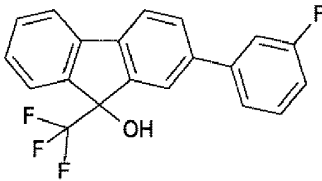
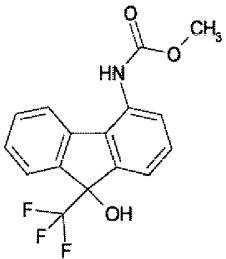
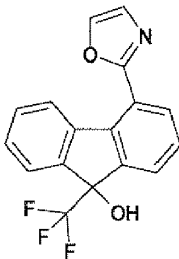
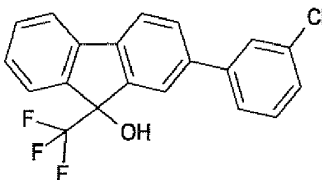
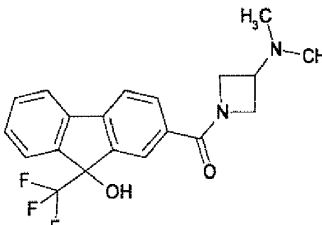
[Tabla 1-18]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
120		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,83-7,63 (5H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 4,58-4,06 (5H, m), 3,82-3,72 (3H, m), 3,52-3,40 (1H, m).
121		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,88-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,41 (1H, br s), 4,58-3,99 (4H, m), 3,55-3,43 (1H, m).
122		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,98 (1H, br s), 7,86-7,83 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,53-7,46 (3H, m), 4,43-4,34 (2H, m), 4,13-4,06 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,34-2,26 (2H, m).

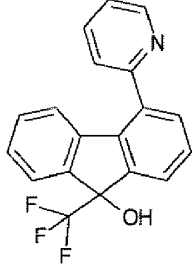
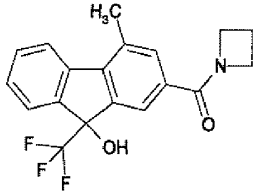
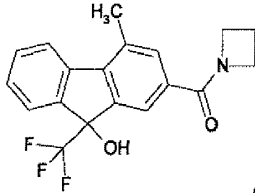
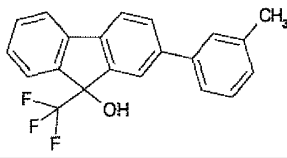
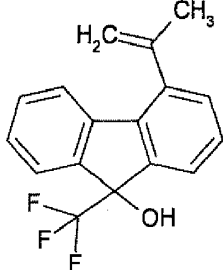
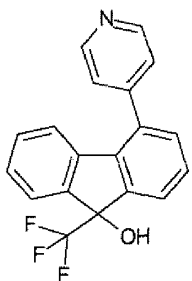
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
123		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,89-7,86 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,48-7,43 (1H, m), 7,42-7,40 (1H, m), 7,09 (1H, br s), 4,48-4,40 (1H, m), 4,37-4,30 (1H, m), 4,22-4,14 (1H, m), 4,08-4,00 (1H, m), 3,42-3,35 (1H, m).
124		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,02-7,97 (1H, m), 7,94 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,88-7,86 (1H, m), 7,80-7,75 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 4,49-4,40 (1H, m), 4,37-4,29 (1H, m), 4,22-4,14 (1H, m), 4,08-4,01 (1H, m), 3,41-3,34 (1H, m), 2,62 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).
125		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,89 (0,5H, br s), 7,81 (0,5H, br s), 7,78-7,63 (4H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 4,71-4,62 (1H, m), 4,49 (0,5H, br s), 4,38-3,98 (3,5H, m), 3,63-3,48 (1H, m), 2,97 (3H, s), 2,92-2,85 (3H, m).
126		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,54-7,36 (6H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 7,7, 0,7$ Hz), 7,29-7,24 (1H, m), 7,17-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 2,04 (1H, br s).

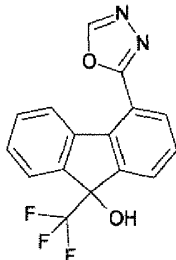
[Tabla 1-19]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
127		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,91 (2H, m), 7,68-7,63 (2H, m), 7,59-7,52 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,39 (1H, br s), 3,82-3,35 (8H, m).

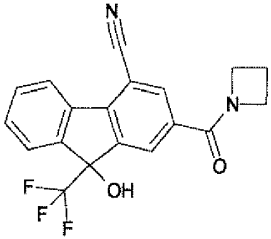
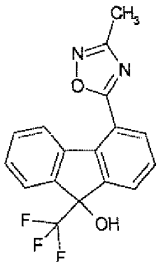
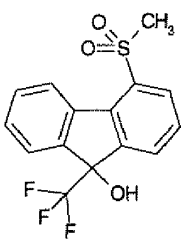
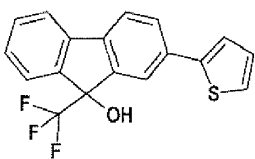
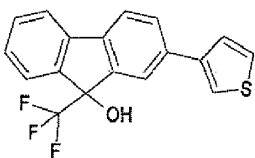
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
128		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,73 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,08-7,05 (1H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 4,79-4,71 (1H, m), 2,48-2,41 (2H, m), 2,13-2,01 (2H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,74-1,64 (1H, m).
129		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,94-7,90 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,51 (4H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,28-7,21 (1H, m).
130		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,46 (1H, br s), 7,76-7,72 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,41-7,35 (3H, m), 7,26 (1H, s), 3,32 (1,5H, s), 3,29 (1,5H, s).
131		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,39 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 8,10-8,07 (1H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz), 7,86-7,82 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,49-7,42 (2H, m), 7,36 (1H, s).
132		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,94-7,86 (3H, m), 7,78-7,76 (1H, m), 7,71-7,65 (2H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,49-7,46 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, s).
133		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,92-7,58 (5H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 5,81 (0,5H, br s), 5,54 (0,5H, br s), 4,22-4,09 (1H, m), 4,06-3,93 (2H, m), 3,82-3,77 (0,5H, m), 3,68-3,62 (0,5H, m), 3,05-2,89 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,97 (3H, s).

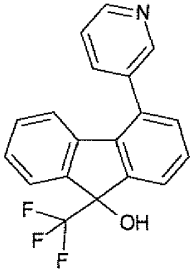
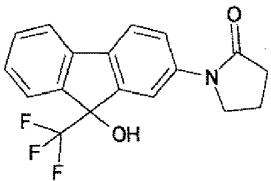
[Tabla 1-20]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
134		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,79-8,75 (1H, m), 7,83-7,77 (1H, m), 7,73-7,66 (2H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 7,31-7,20 (3H, m), 7,14-7,07 (1H, m), 6,66 (1H, d, $J = 7,9$ Hz).
135 (forma ópticamente activa)	 (+)	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,92-7,89 (1H, m), 7,72-7,69 (2H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,31 (1H, s), 4,38-4,29 (2H, m), 4,12-4,03 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,32-2,24 (2H, m).
136 (forma ópticamente activa)	 (-)	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,92-7,89 (1H, m), 7,73-7,68 (2H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,31 (1H, s), 4,39-4,28 (2H, m), 4,11-4,02 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,32-2,23 (2H, m).
137		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,92 (1H, m), 7,92-7,85 (2H, m), 7,83-7,79 (1H, m), 7,69-7,64 (1H, m), 7,56-7,47 (3H, m), 7,43-7,37 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,24-7,20 (1H, m), 2,41 (3H, s).
138		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,88-7,84 (1H, m), 7,73-7,68 (1H, m), 7,64-7,59 (1H, m), 7,44-7,38 (1H, m), 7,35-7,28 (2H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 5,36-5,33 (1H, m), 5,09-5,07 (1H, m), 2,66 (1H, br s), 2,16 (3H, s).
139		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,76 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,54-7,47 (3H, m), 7,37-7,32 (2H, m), 7,32 (1H, s), 7,28-7,23 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).

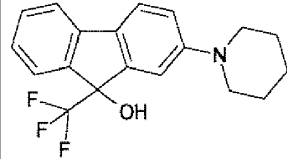
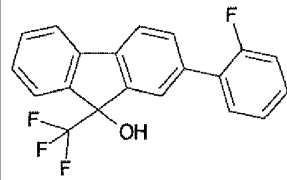
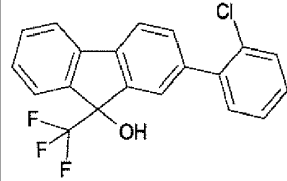
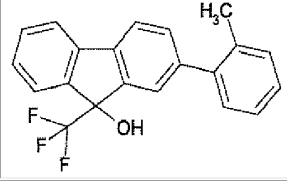
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
140		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,52 (1H, s), 8,05-8,02 (1H, m), 7,94-7,90 (2H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,64-7,59 (1H, m), 7,52-7,45 (2H, m), 7,44 (1H, s).

[Tabla 1-21]

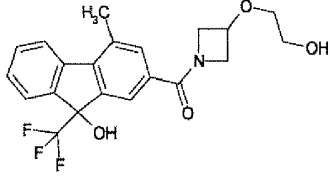
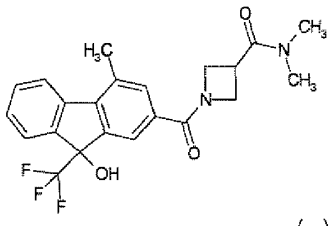
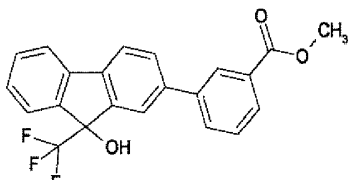
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
141		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,26-8,23 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,14-8,11 (1H, m), 7,82-7,78 (1H, m), 7,74-7,69 (2H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 4,45-4,34 (2H, m), 4,14-4,05 (2H, m), 2,34-2,24 (2H, m).
142		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98-7,94 (3H, m), 7,75-7,71 (1H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,53-7,48 (2H, m), 7,46 (1H, s), 2,54 (3H, s).
143		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,60-8,57 (1H, m), 8,21-8,18 (1H, m), 8,03-8,00 (1H, m), 7,81-7,77 (1H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 3,21 (3H, s), 2,96 (1H, br s).
144		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,95-7,92 (1H, m), 7,74-7,70 (2H, m), 7,68-7,64 (2H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,40-7,31 (3H, m), 7,11 (1H, dd, J = 5,1, 3,7 Hz), 2,79 (1H, br s).
145		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,91-7,89 (1H, m), 7,70-7,66 (2H, m), 7,65-7,61 (2H, m), 7,52-7,49 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,43-7,38 (2H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 2,91 (1H, br s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
146		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,74 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz), 8,65 (1H, br s), 7,94-7,86 (1H, m), 7,74 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 7,9, 5,1$ Hz), 7,52-7,48 (1H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,26-7,22 (1H, m), 6,66 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).
147		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13-8,11 (1H, m), 7,84 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,82-7,79 (1H, m), 7,65 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 7,27 (1H, s), 3,95-3,83 (2H, m), 2,56-2,51 (2H, m), 2,13-2,05 (2H, m).

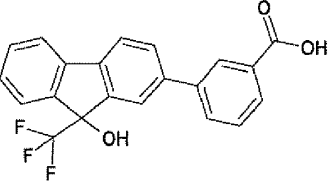
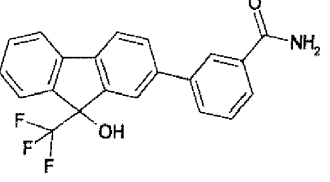
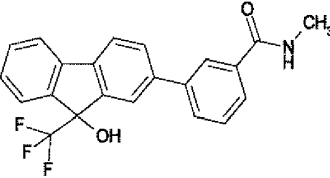
[Tabla 1-22]

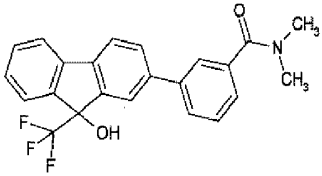
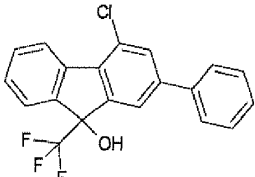
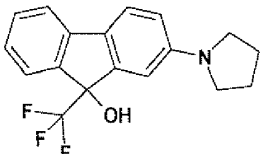
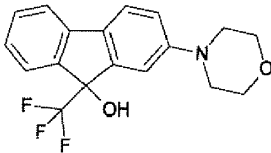
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
148		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,65-7,62 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43-7,38 (1H, m), 7,26-7,20 (2H, m), 6,96 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 3,24-3,20 (4H, m), 2,78 (1H, br s), 1,76-1,68 (4H, m), 1,63-1,57 (2H, m).
149		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,93-7,90 (1H, m), 7,80-7,78 (1H, m), 7,73-7,65 (2H, m), 7,62-7,52 (2H, m), 7,50-7,33 (5H, m).
150		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,98-7,90 (2H, m), 7,70-7,65 (2H, m), 7,64-7,52 (3H, m), 7,84-7,40 (4H, m), 7,34 (1H, s).
151		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,74-7,67 (4H, m), 7,52-7,43 (2H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,32-7,27 (4H, m), 2,76 (1H, br s), 2,31 (3H, s).



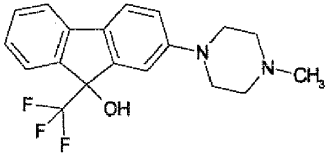
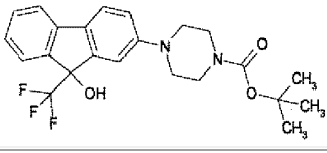
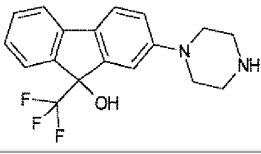
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
152 (forma ópticamente activa)	 <p style="text-align: center;">(-)</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,82-7,76 (2H, m), 7,75-7,64 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 4,48-3,99 (6H, m), 3,80-3,71 (2H, m), 3,53 (2H, br s), 2,66-2,50 (3H, m), 2,31 (0,5H, br s), 2,03 (0,5H, br s).
153 (forma ópticamente activa)	 <p style="text-align: center;">(-)</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,83-7,73 (3H, m), 7,53-7,38 (3H, m), 4,73-4,65 (1H, m), 4,43-4,32 (2H, m), 4,24-4,11 (1H, m), 3,93-3,86 (1H, m), 3,64-3,56 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,64 (3H, s).
154		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,31-8,30 (1H, m), 8,06-8,03 (1H, m), 7,96-7,94 (1H, m), 7,85-7,81 (1H, m), 7,75-7,69 (4H, m), 7,57-7,48 (2H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 3,96 (3H, s), 2,94 (1H, br s).

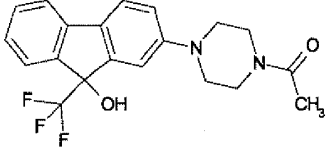
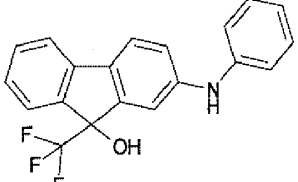
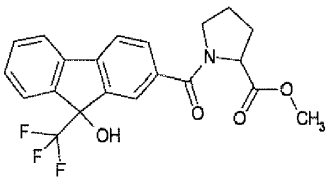
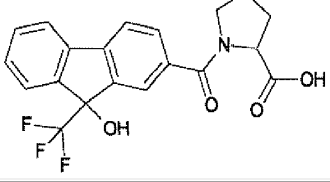
[Tabla 1-23]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
155		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,40-8,38 (1H, m), 8,14-8,11 (1H, m), 7,98-7,95 (1H, m), 7,91-7,88 (1H, m), 7,77-7,69 (4H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 2,04 (1H, br s).
156		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,22-8,20 (1H, m), 8,18 (1H, br s), 8,00-7,97 (2H, m), 7,94-7,85 (4H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,61-7,52 (2H, m), 7,47 (1H, br s), 7,44-7,39 (1H, m), 7,38 (1H, s).
157		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,65-8,60 (1H, m), 8,17-8,14 (1H, m), 8,01-7,96 (2H, m), 7,94-7,84 (4H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,39 (1H, s), 2,83 (3H, d, J = 4,4 Hz).

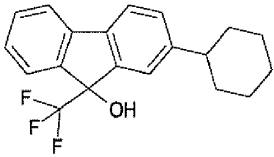
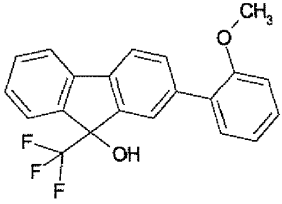
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
158		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,93-7,90 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 7,9, 1,9$ Hz), 7,81-7,77 (1H, m), 7,71-7,69 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,51 (2H, m), 7,44-7,39 (2H, m), 7,36 (1H, br s), 3,05-2,94 (6H, m).
159		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,29 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,89 (2H, s), 7,78-7,72 (3H, m), 7,63-7,59 (1H, m), 7,55-7,42 (5H, m).
160		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,63-7,59 (1H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 6,89-6,87 (1H, m), 6,60 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 3,38-3,33 (4H, m), 2,67 (1H, s), 2,07-1,99 (4H, m).
161		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (2H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 7,19-7,18 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,06 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 3,78-3,74 (4H, m), 3,20-3,16 (4H, m).

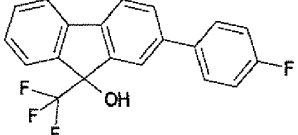
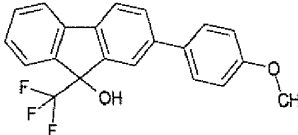
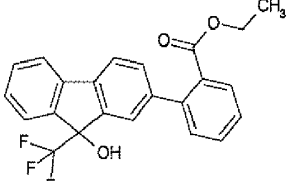
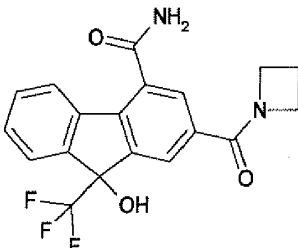
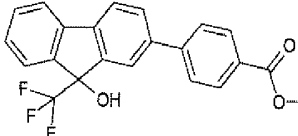
[Tabla 1-24]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
162		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,69-7,63 (2H, m), 7,57-7,54 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 7,10 (1H, s), 7,05 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 3,23-3,18 (4H, m), 2,49-2,45 (4H, m), 2,23 (3H, s).
163		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,63 (1H, m), 7,56-7,51 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 3,62-3,57 (4H, m), 3,23-3,18 (4H, m), 2,77 (1H, br s), 1,49 (9H, s).
164	<b>2HCl</b> 	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,11 (2H, br s), 7,72 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,60-7,56 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,11 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 4,96 (2H, br s), 3,46-3,41 (4H, m), 3,28-3,21 (4H, m).

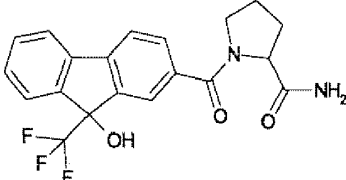
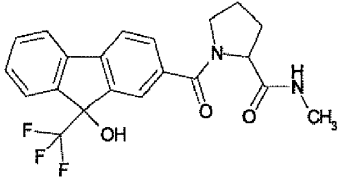
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
165		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,71-7,66 (2H, m), 7,58-7,54 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,22-7,19 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 3,63-3,58 (4H, m), 3,30-3,11 (4H, m), 2,05 (3H, s).
166		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,49 (1H, s), 7,69-7,65 (2H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,37-7,35 (1H, m), 7,31-7,23 (3H, m), 7,18-7,11 (4H, m), 6,91-6,87 (1H, m).
167		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,86-7,32 (7H, m), 4,63-4,49 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,73-3,47 (2H, m), 2,38-2,16 (1H, m), 2,09-1,82 (3H, m).
168		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,57 (1H, br s), 7,97-7,87 (2H, m), 7,77-7,73 (1H, m), 7,72-7,61 (2H, m), 7,58-7,50 (1H, m), 7,48-7,38 (2H, m), 4,47-4,37 (1H, m), 3,65-3,46 (2H, m), 2,35-2,22 (1H, m), 2,04-1,77 (3H, m).

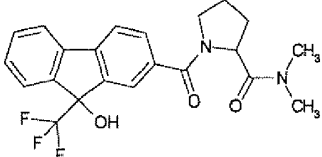
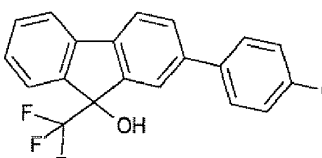
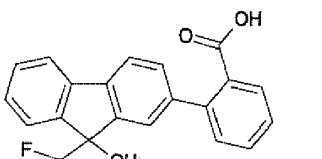
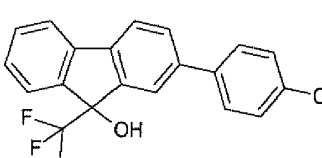
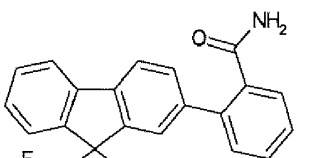
[Tabla 1-25]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
169		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,63-7,60 (1H, m), 7,57 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,55-7,54 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,34-7,29 (2H, m), 2,65 (1H, br s), 2,62-2,54 (1H, m), 1,95-1,83 (4H, m), 1,80-1,74 (1H, m), 1,49-1,38 (4H, m), 1,34-1,23 (1H, m).
170		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,90-7,86 (2H, m), 7,75-7,74 (1H, m), 7,67-7,61 (2H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,42-7,33 (3H, m), 7,28 (1H, br s), 7,15 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,09-7,05 (1H, m), 3,80 (3H, s).

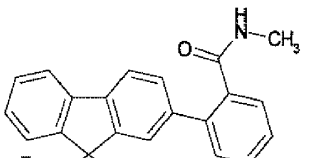
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
171		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,88-7,87 (1H, m), 7,74-7,64 (4H, m), 7,63-7,57 (2H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 2,75 (1H, br s).
172		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,89-7,87 (1H, m), 7,73-7,64 (4H, m), 7,60-7,56 (2H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,02-6,98 (2H, m), 3,87 (3H, s), 2,75 (1H, br s).
173		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,88 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,73-7,67 (3H, m), 7,65-7,63 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,52-7,35 (5H, m), 4,15-4,05 (2H, m), 2,92 (1H, s), 1,04-0,99 (3H, m).
174		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,22 (1H, br s), 7,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,90 (1H, br s), 7,80 (1H, br s), 7,71-7,67 (2H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,45 (1H, s), 4,40-4,32 (2H, m), 4,13-4,04 (2H, m), 2,34-2,25 (2H, m).
175		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,15-8,11 (2H, m), 7,96-7,95 (1H, m), 7,75-7,74 (2H, m), 7,73-7,69 (4H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 4,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,85 (1H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz).

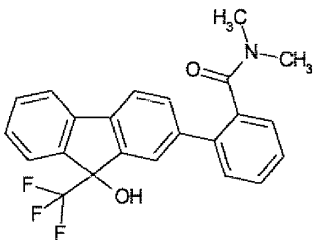
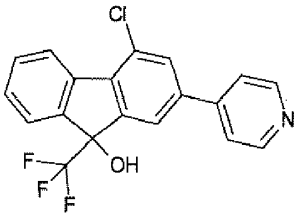
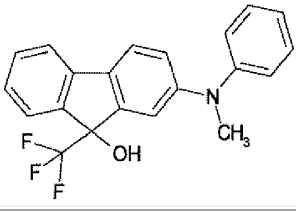
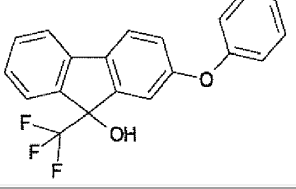
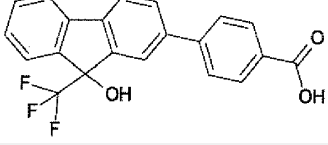
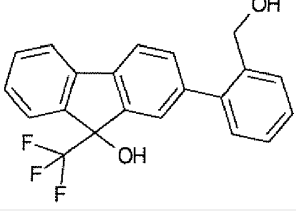
[Tabla 1-26]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
176		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,95-7,23 (9H, m), 7,01-6,92 (1H, m), 4,41-4,36 (0,8H, m), 4,25-4,17 (0,2H, m), 3,66-3,56 (1,2H, m), 3,49-3,38 (0,8H, m), 2,26-2,11 (1H, m), 1,95-1,75 (3H, m).
177		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,95-7,30 (8H, m), 4,45-4,39 (0,7H, m), 4,21-4,13 (0,3H, m), 3,68-3,55 (1,4H, m), 3,49-3,38 (0,6H, m), 2,63-2,62 (2,1H, m), 2,52-2,49 (0,4H, m), 2,40-2,39 (0,5H, m), 2,23-2,11 (1H, m), 1,97-1,74 (3H, m).

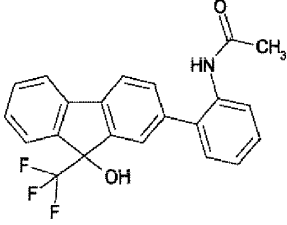
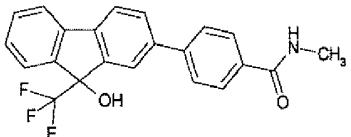
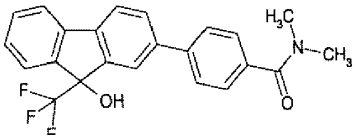
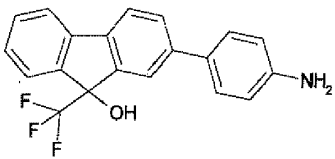
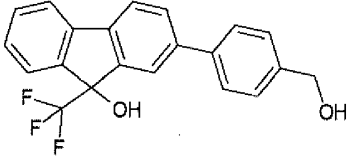
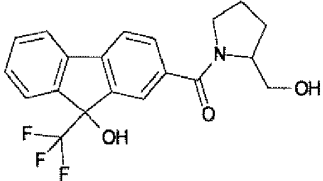
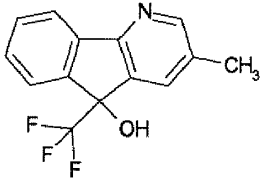
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
178		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,95-7,86 (2H, m), 7,75-7,71 (0,7H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,57-7,38 (3H, m), 7,31 (0,3H, d, $J = 7,4$ Hz), 4,98-4,93 (0,7H, m), 4,78-4,69 (0,3H, m), 3,70-3,45 (2H, m), 3,11 (2,1H, s), 2,86 (2,1H, s), 2,67 (0,4H, s), 2,64 (0,4H, s), 2,62 (0,5H, s), 2,58 (0,5H, s), 2,34-2,23 (1H, m), 1,97-1,71 (3H, m).
179		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,92-7,89 (1H, m), 7,88 (1H, br s), 7,83 (1H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,76-7,73 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,51 (3H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,35 (1H, br s).
180		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,88 (1H, br s), 7,89 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,67-7,64 (1H, m), 7,63-7,58 (2H, m), 7,55-7,46 (3H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,31 (1H, br s).
181		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,91-7,90 (1H, m), 7,73-7,66 (4H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,51-7,46 (1H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 7,28 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 2,76 (1H, s), 2,41 (3H, s).
182		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,88 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,76 (1H, br s), 7,70 (1H, br s), 7,67-7,64 (1H, m), 7,57 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,55-7,37 (6H, m), 7,34 (1H, br s), 7,29 (1H, s).

[Tabla 1-27]

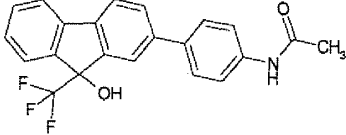
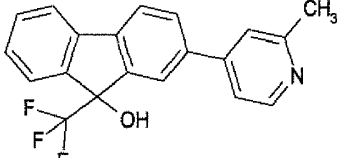
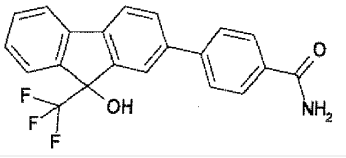
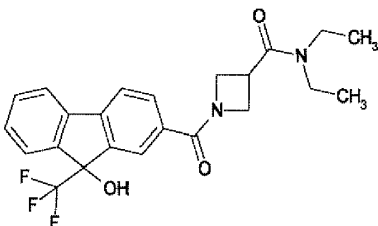
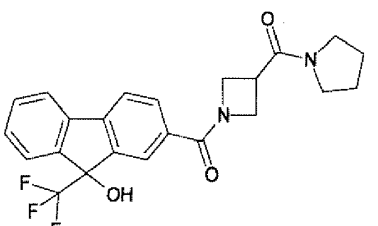
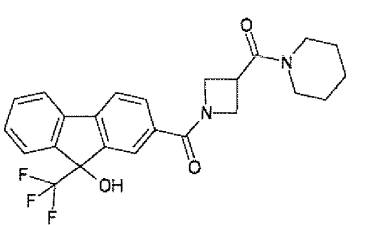
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
183		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,19-8,14 (1H, m), 7,91-7,86 (2H, m), 7,67-7,63 (2H, m), 7,56-7,50 (3H, m), 7,47-7,42 (3H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,26 (1H, s), 2,59 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
184		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,68-7,64 (1H, m), 7,63 (1H, br s), 7,57-7,45 (5H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 7,38-7,36 (1H, m), 7,26 (1H, s), 2,77 (3H, br s), 2,52-2,43 (3H, m).
185		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,71-8,68 (2H, m), 8,34-8,31 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,01-8,00 (1H, m), 7,83-7,80 (2H, m), 7,78-7,74 (1H, m), 7,66-7,61 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,57-7,52 (1H, m).
186		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,72-7,68 (2H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,19-7,17 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,15-7,11 (2H, m), 7,08-7,03 (2H, m), 3,32 (3H, s).
187		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_2$ ) $\delta$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,62-7,58 (2H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (3H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,07-7,04 (2H, m), 2,69 (1H, s).
188		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,08-8,05 (2H, m), 8,01-7,99 (1H, m), 7,96-7,89 (3H, m), 7,87-7,83 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,39 (1H, br s).
189		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,74-7,68 (4H, m), 7,58-7,54 (1H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,45-7,33 (4H, m), 4,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,60 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,78 (1H, br s).

[Tabla 1-28]

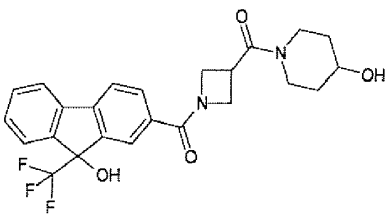
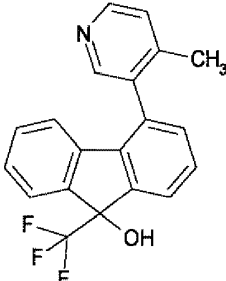
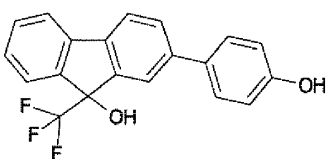
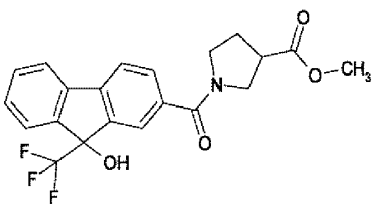
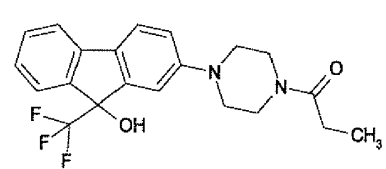
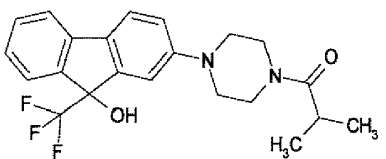
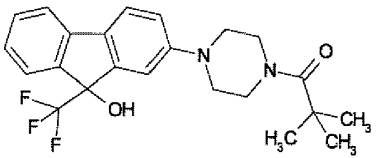
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
190		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,39 (1H, br s), 7,92 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,67-7,64 (2H, m), 7,55-7,50 (2H, m), 7,43-7,30 (5H, m), 7,27 (1H, s), 1,88 (3H, br s).
191		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,54-8,49 (1H, m), 8,00-7,88 (6H, m), 7,83-7,79 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,37 (1H, s), 2,82 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).
192		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,93-7,90 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,79-7,76 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,56-7,52 (3H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,37 (1H, s), 3,06-2,92 (6H, m).
193		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,85-7,82 (2H, m), 7,77-7,75 (1H, m), 7,68 (1H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,25 (1H, s), 6,69-6,65 (2H, m), 5,31 (2H, s).
194		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,93-7,91 (1H, m), 7,75-7,63 (6H, m), 7,52-7,45 (3H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 4,77 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,82 (1H, s), 1,69 (1H, t, $J = 6,0$ Hz).
195		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,90 (2H, m), 7,77-7,72 (1H, m), 7,69-7,61 (2H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,37 (0,5H, s), 7,33 (0,5H, s), 4,83-4,78 (0,5H, m), 4,21-4,12 (0,5H, m), 3,65-3,00 (5H, m), 2,01-1,64 (4H, m).
196		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,50-8,47 (1H, m), 7,88-7,83 (2H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,42 (1H, s), 2,39 (3H, s).

[Tabla 1-29]

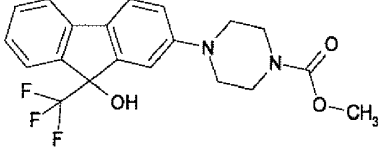
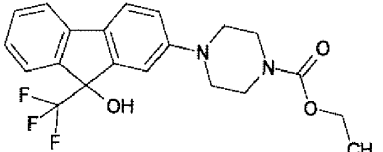
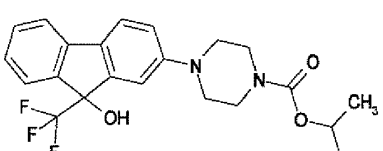
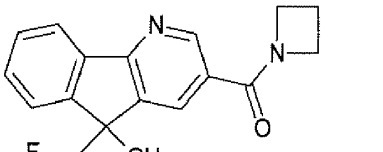
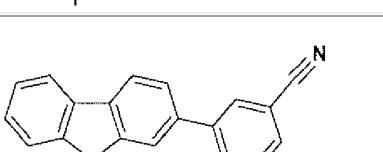
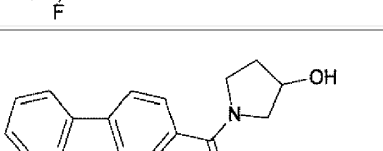

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
197		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 10,07 (1H, br s), 7,92 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,87-7,85 (1H, m), 7,79 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,74-7,70 (2H, m), 7,68-7,64 (3H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,42-7,37 (1H, m), 7,32 (1H, s), 2,08 (3H, s).
198		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,53 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,03-7,93 (4H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,64-7,62 (1H, m), 7,58-7,53 (2H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,40 (1H, s), 2,56 (3H, s).
199		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,04 (1H, br s), 8,03-7,97 (3H, m), 7,95-7,88 (3H, m), 7,82-7,78 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,39 (1H, br s), 7,36 (1H, s).
200		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,92 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,41 (1H, br s), 4,54-4,38 (2H, m), 4,31-4,22 (1H, m), 4,13-4,05 (1H, m), 3,81-3,73 (1H, m), 3,33-3,27 (2H, m), 3,21-3,16 (2H, m), 1,10-1,01 (6H, m).
201		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,93 (2H, m), 7,88-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,41 (1H, br s), 4,55-4,38 (2H, m), 4,30-4,21 (1H, m), 4,17-4,09 (1H, m), 3,72-3,64 (1H, m), 3,34-3,27 (4H, m), 1,90-1,82 (2H, m), 1,81-1,73 (2H, m).
202		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97-7,93 (2H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,42 (1H, br s), 4,55-4,41 (2H, m), 4,31-4,23 (1H, m), 4,17-4,07 (1H, m), 3,81-3,72 (1H, m), 3,48-3,43 (2H, m), 3,25-3,20 (2H, m), 1,61-1,54 (2H, m), 1,50-1,41 (4H, m).



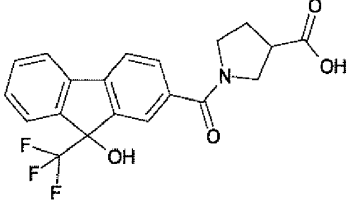
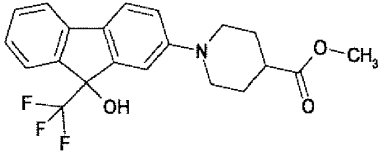
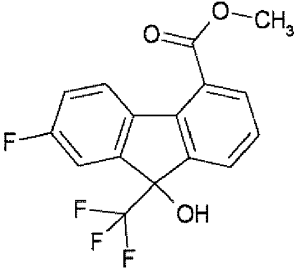
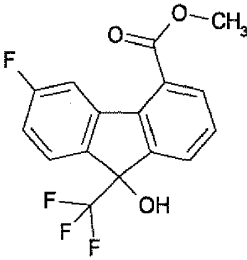
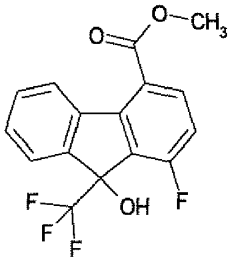
[Tabla 1-30]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
203		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,93 (2H, m), 7,88-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,42 (1H, br s), 4,74 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 4,55-4,39 (2H, m), 4,32-4,23 (1H, m), 4,16-4,07 (1H, m), 3,94-3,86 (1H, m), 3,82-3,74 (1H, m), 3,73-3,65 (1H, m), 3,49-3,41 (1H, m), 3,12-3,01 (2H, m), 1,76-1,66 (2H, m), 1,36-1,22 (2H, m).
204		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,61 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,56-7,44 (2H, m), 7,38-7,28 (3H, m), 7,26-7,19 (1H, m), 6,38-6,29 (1H, m), 2,07-1,99 (3H, m).
205		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,88-7,85 (1H, m), 7,73-7,63 (4H, m), 7,55-7,51 (2H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 6,95-6,91 (2H, m), 4,82 (1H, s), 2,74 (1H, s).
206		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,95-7,91 (2H, m), 7,75-7,73 (1H, m), 7,70-7,65 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 3,79-3,47 (7H, m), 3,30-3,18 (1H, m), 2,26-2,00 (2H, m).
207		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (2H, m), 7,58-7,54 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz), 3,67-3,56 (4H, m), 3,27-3,13 (4H, m), 2,37 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 1,02 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).
208		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,71-7,67 (2H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,22-7,20 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,08 (1H, dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz), 3,74-3,58 (4H, m), 3,27-3,13 (4H, m), 2,96-2,88 (1H, m), 1,04 (3H, s), 1,02 (3H, s).
209		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,71-7,66 (2H, m), 7,58-7,54 (1H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,07 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 3,75-3,69 (4H, m), 3,23-3,16 (4H, m), 1,23 (9H, s).

[Tabla 1-31]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
210		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,71-7,66 (2H, m), 7,58-7,54 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 3,64 (3H, s), 3,56-3,51 (4H, m), 3,23-3,18 (4H, m).
211		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,70-7,66 (2H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,57-3,50 (4H, m), 3,24-3,17 (4H, m), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz).
212		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,71-7,66 (2H, m), 7,58-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 4,86-4,74 (1H, m), 3,55-3,49 (4H, m), 3,24-3,15 (4H, m), 1,21 (6H, d, J = 6,3 Hz).
213		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,17-8,16 (1H, m), 7,97-7,94 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,68-7,58 (2H, m), 7,64 (1H, s), 4,45-4,35 (2H, m), 4,15-4,06 (2H, m), 2,34-2,26 (2H, m).
214		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,92-7,85 (3H, m), 7,78-7,65 (5H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 2,87 (1H, br s).
215		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,94-7,91 (2H, m), 7,77-7,73 (1H, m), 7,70-7,65 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 5,03 (0,5H, d, J = 3,7 Hz), 4,97 (0,5H, d, J = 3,3 Hz), 4,37-4,32 (0,5H, m), 4,29-4,24 (0,5H, m), 3,69-3,50 (2H, m), 3,49-3,20 (2H, m), 2,03-1,76 (2H, m).
216		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,94-7,90 (2H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 3,77-3,60 (1H, m), 3,57-3,43 (2H, m), 3,30-3,20 (1H, m), 2,78-2,63 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,10-2,09 (3H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,81-1,68 (1H, m).

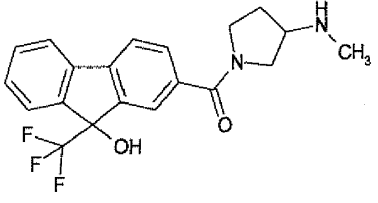
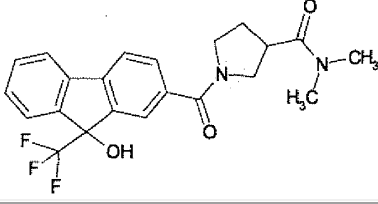
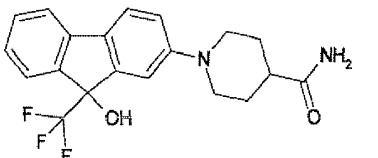
[Tabla 1-32]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
217		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,52 (1H, br s), 7,95-7,91 (2H, m), 7,76-7,73 (1H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 3,77-3,47 (4H, m), 3,20-3,05 (1H, m), 2,24-1,96 (2H, m).
218		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,69-7,62 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 3,74-3,66 (2H, m), 3,63 (3H, s), 2,90-2,82 (2H, m), 2,61-2,52 (1H, m), 2,00-1,90 (2H, m), 1,74-1,62 (2H, m).
219		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,37 (1H, dd, J = 8,8, 5,1 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,87-7,84 (1H, m), 7,44-7,37 (2H, m), 7,19-7,13 (1H, m), 4,01 (3H, s), 2,77 (1H, s).
220		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,12 (1H, dd, J = 10,4, 2,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 7,9, 1,1 Hz), 7,89-7,86 (1H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,12-7,07 (1H, m), 4,02 (3H, s), 2,72 (1H, s).
221		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,36-8,32 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J = 8,7, 5,2 Hz), 7,75-7,72 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,09-7,04 (1H, m), 4,01 (3H, s), 3,21-3,19 (1H, m).

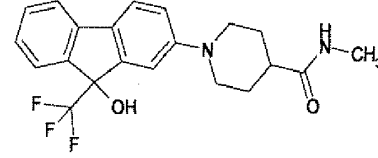
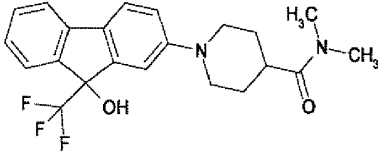
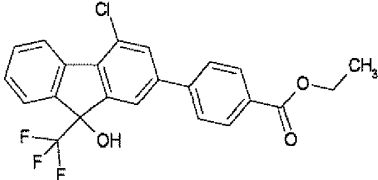
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
222		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,71 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (2H, m), 7,34-7,25 (2H, m), 3,72-3,63 (2H, m), 3,08 (2H, br s), 2,57-2,46 (1H, m), 2,04-1,96 (2H, m), 1,89-1,72 (2H, m).
223		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,68-7,63 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 7,19-7,17 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,74-3,66 (2H, m), 2,90-2,82 (2H, m), 2,58-2,48 (1H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,73-1,62 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz).

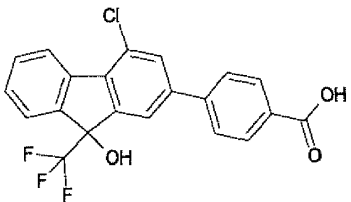
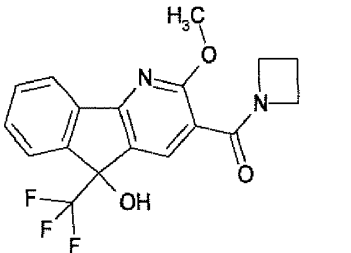
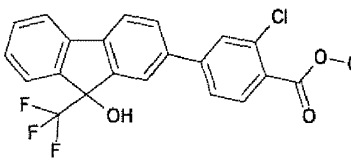
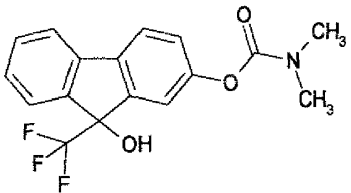
[Tabla 1-33]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
224		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,93-7,91 (1H, m), 7,79-7,70 (8H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,43-7,39 (1H, m), 2,81 (1H, br s).
225		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,75-7,72 (1H, m), 7,69-7,65 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 4,75-4,63 (1H, m), 3,64-3,21 (6H, m), 2,42-2,24 (1H, m), 2,00-1,85 (1H, m), 1,72-1,59 (1H, m).
226		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,76-7,73 (1H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,56-7,36 (4H, m), 7,00-6,91 (1H, m), 3,75-3,43 (4H, m), 3,04-2,90 (1H, m), 2,17-1,91 (2H, m).
227		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,01-7,96 (0,5H, m), 7,92 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,90-7,85 (0,5H, m), 7,75-7,72 (1H, m), 7,70-7,64 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,35 (2H, m), 3,73-3,43 (4H, m), 3,03-2,88 (1H, m), 2,62 (1,5H, d, J=4,4 Hz), 2,55 (1,5H, d, J = 4,4 Hz), 2,16-1,91 (2H, m).

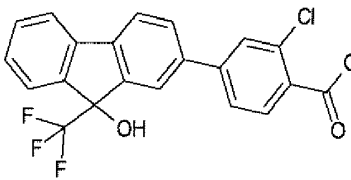
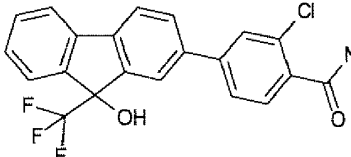
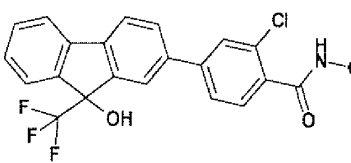
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
228		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,90 (2H, m), 7,75-7,72 (1H, m), 7,69-7,64 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,38-7,36 (1H, m), 3,62-3,37 (3H, m), 3,24-3,08 (2H, m), 2,30 (1,4H, s), 2,18 (1,6H, d, $J = 4,9$ Hz), 2,05-1,87 (1H, m), 1,79-1,68 (1H, m).
229		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,91 (2H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,71-7,64 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,36 (2H, m), 3,77-3,40 (5H, m), 3,07 (1,5H, s), 2,98 (1,5H, s), 2,86 (1,5H, s), 2,80 (1,5H, s), 2,22-2,03 (1H, m), 2,01-1,89 (1H, m).
230		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,66 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,57-7,53 (1H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,26-7,21 (1H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,05 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 6,77 (1H, br s), 3,81-3,73 (2H, m), 2,81-2,73 (2H, m), 2,33-2,24 (1H, m), 1,84-1,77 (2H, m), 1,71-1,60 (2H, m).

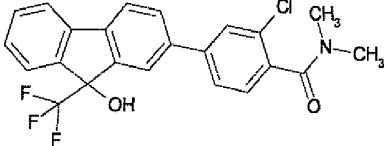
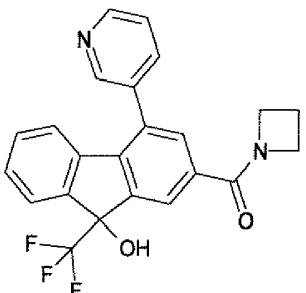
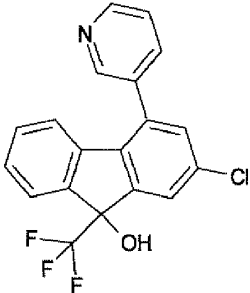
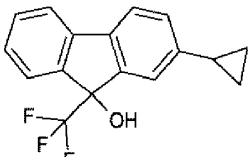
[Tabla 1-34]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
231		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (1H, m), 7,68-7,62 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,26-7,21 (1H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,05 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 3,82-3,73 (2H, m), 2,81-2,72 (2H, m), 2,58 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 2,34-2,24 (1H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,73-1,61 (2H, m).
232		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,68-7,62 (2H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,27-7,21 (1H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 7,11 (1H, s), 7,05 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 3,83-3,74 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,90-2,78 (3H, m), 2,82 (3H, s), 1,77-1,60 (4H, m).
233		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,33-8,30 (1H, m), 8,11-8,07 (2H, m), 7,99 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,97-7,92 (3H, m), 7,77-7,74 (1H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,56-7,51 (1H, m), 4,36 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

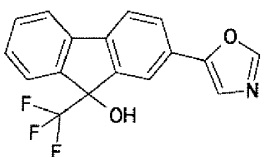
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
234		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,08 (1H, br s), 8,32-8,29 (1H, m), 8,09-8,05 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,96-7,94 (1H, m), 7,92-7,88 (2H, m), 7,77-7,73 (1H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 7,59-7,50 (2H, m).
235		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (1H, s), 7,88-7,85 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,63-7,59 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,45 (1H, s), 4,08 (3H, s), 4,06-3,95 (4H, m), 2,30-2,20 (2H, m).
236		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,01 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,99-7,92 (5H, m), 7,83 (1H, dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,70-7,67 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,40 (1H, s), 3,90 (3H, s).
237		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,87-7,83 (2H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,40-7,33 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,26 (1H, dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 3,07 (3H, s), 2,93 (3H, s).

[Tabla 1-35]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
238		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,44 (1H, br s), 8,02-7,99 (1H, m), 7,97-7,92 (4H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,80-7,77 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,39 (1H, br s).
239		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,99 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,95-7,88 (4H, m), 7,81 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz), 7,69-7,62 (2H, m), 7,59-7,57 (1H, m), 7,55-7,52 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,38 (1H, s).
240		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,43-8,37 (1H, m), 8,01-7,97 (1H, m), 7,96-7,88 (3H, m), 7,83-7,81 (1H, m), 7,75-7,71 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,37 (1H, s), 2,79 (3H, d, $J = 4,4$ Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
241		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,99 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,95-7,90 (3H, m), 7,86 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,45-7,40 (1H, m), 7,38 (1H, s), 3,04 (3H, s), 2,84 (3H, s).
242		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,77 (1H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 8,68 (1H, br s), 7,94 (2H, br s), 7,72-7,68 (1H, m), 7,64-7,59 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,42-7,37 (1H, m), 7,31-7,26 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 4,42-4,33 (2H, m), 4,13-4,05 (2H, m), 2,34-2,24 (2H, m).
243		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,78-8,76 (1H, m), 8,70-8,66 (1H, m), 7,98-7,91 (1H, m), 7,72 (pH, d, $J = 1,1$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,54-7,50 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 6,63 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).
244		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,76 (1H, m), 7,71 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,62-7,58 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,36-7,30 (2H, m), 7,19 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,16 (1H, s), 2,06-1,98 (1H, m), 1,04-0,98 (2H, m), 0,75-0,68 (2H, m).

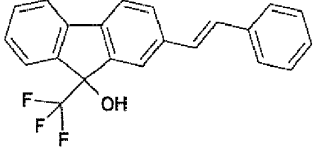
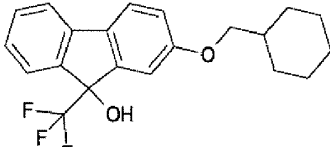
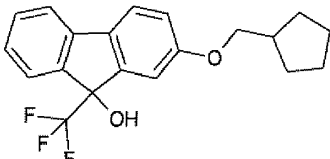
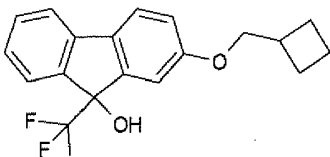
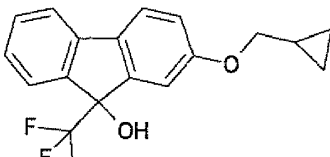
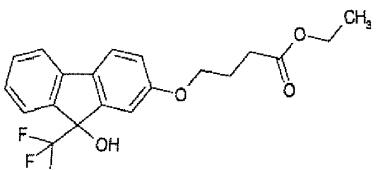
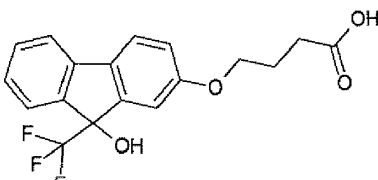
[Tabla 1-36]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
245		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,98-7,96 (1H, m), 7,93 (1H, s), 7,79-7,76 (1H, m), 7,75-7,67 (3H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 2,96 (1H, br s).

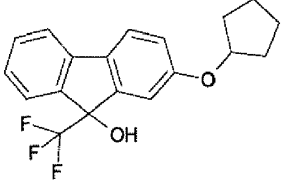
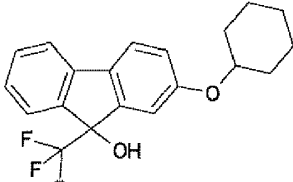
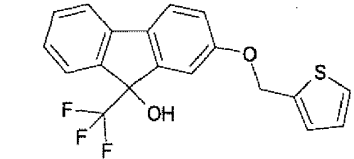
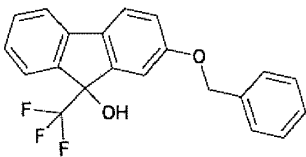
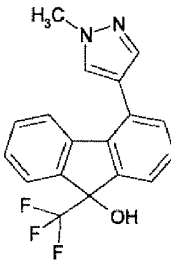
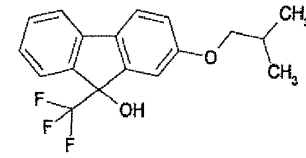
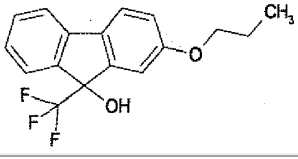




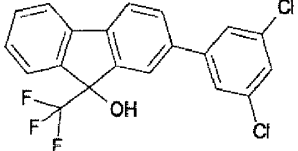
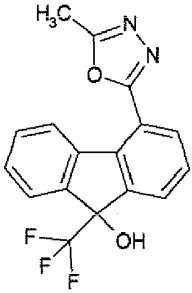
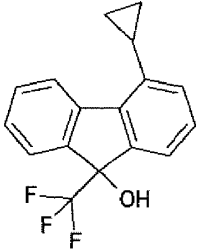
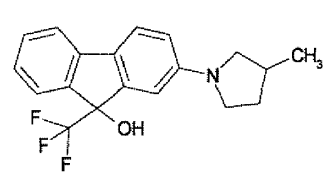
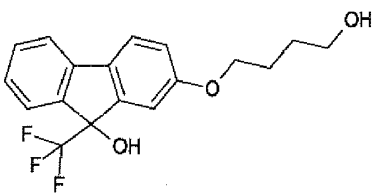
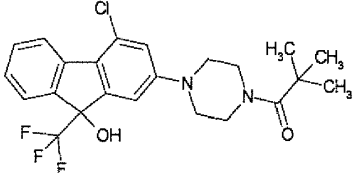
[Tabla 1-37]

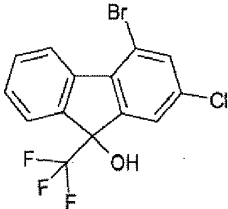
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
252		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,88-7,86 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,67-7,58 (3H, m), 7,56-7,53 (2H, m), 7,50-7,46 (1H, m), 7,41-7,33 (3H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 7,20 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 2,75 (1H, br s).
253		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,75-7,72 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 7,05 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 3,84 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,86-1,64 (6H, m), 1,32-1,02 (5H, m).
254		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 2,39-2,27 (1H, m), 1,84-1,74 (2H, m), 1,68-1,50 (4H, m), 1,41-1,31 (2H, m).
255		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,01 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,78-2,70 (1H, m), 2,14-2,04 (2H, m), 1,97-1,80 (4H, m).
256		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,31-7,26 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 7,05 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 3,88 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,29-1,19 (1H, m), 0,61-0,56 (2H, m), 0,38-0,33 (2H, m).
257		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 4,18-4,12 (2H, m), 4,07 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,77 (1H, s), 2,53 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,17-2,10 (2H, m), 1,29-1,24 (3H, m).
258		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,16 (1H, br s), 7,76-7,73 (2H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,41 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,01-1,93 (2H, m).

[Tabla 1-38]

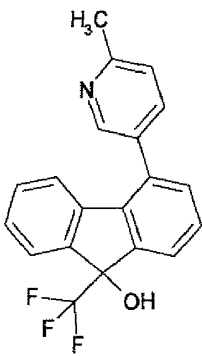
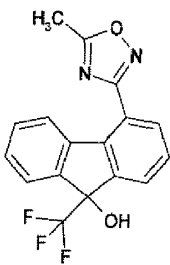
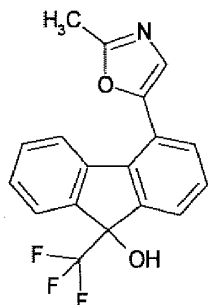
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
259		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,75-7,71 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,15-7,12 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 4,43-4,37 (1H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,77-1,68 (2H, m), 1,59-1,22 (6H, m).
260		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,75-7,71 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,15-7,12 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 4,43-4,37 (1H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,77-1,68 (2H, m), 1,59-1,22 (6H, m).
261		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,74 (2H, m), 7,61-7,56 (2H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,26-7,23 (2H, m), 7,23 (1H, s), 7,17 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 5,1, 3,5$ Hz), 5,38 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 12,1$ Hz).
262		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,51-7,23 (9H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 5,17 (2H, s).
263		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,67 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,36-7,22 (5H, m), 4,00 (3H, s), 3,20 (1H, br s).
264		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,63 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,24-7,23 (1H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 3,78 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,66 (1H, s), 2,17-2,05 (1H, m), 1,06 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 1,04 (3H, d, $J = 0,9$ Hz).
265		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,63 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 6,99 (1H, dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz), 3,98 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,66 (1H, s), 1,89-1,79 (2H, m), 1,06 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).

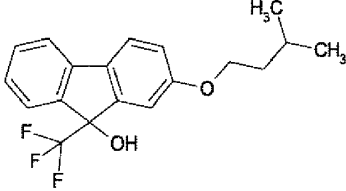
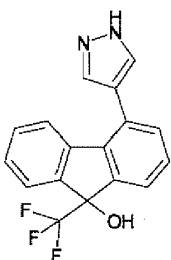
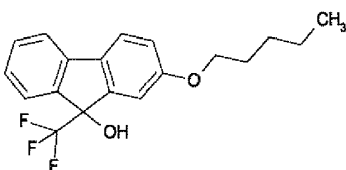
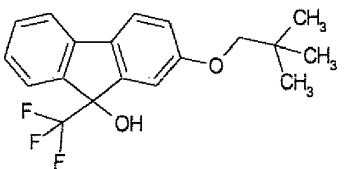
[Tabla 1-39]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
266		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,87-7,85 (1H, m), 7,76-7,64 (4H, m), 7,54-7,49 (3H, m), 7,43-7,36 (2H, m), 2,77 (1H, s).
267		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,17-8,13 (1H, m), 7,92-7,89 (1H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 7,9, 1,1$ Hz), 7,74-7,71 (1H, m), 7,63-7,58 (1H, m), 7,53-7,45 (2H, m), 7,42 (1H, s), 2,66 (3H, s).
268		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,56-7,48 (2H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,33-7,25 (2H, m), 7,15 (1H, s), 2,37-2,29 (1H, m), 1,17-1,05 (2H, m), 0,85-0,79 (1H, m), 0,72-0,65 (1H, m).
269		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,63-7,59 (1H, m), 7,47 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,41-7,36 (1H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 6,87-6,85 (1H, m), 6,58 (1H, dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz), 3,55-3,34 (3H, m), 2,97-2,91 (1H, m), 2,63 (1H, s), 2,48-2,38 (1H, m), 2,20-2,12 (1H, m), 1,71-1,61 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).
270		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 4,46 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,50-3,44 (2H, m), 1,82-1,73 (2H, m), 1,63-1,54 (2H, m).
271		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,07 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,31 (1H, s), 7,20-7,18 (1H, m), 7,03 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,74-3,68 (4H, m), 3,29-3,24 (4H, m), 1,23 (9H, s).

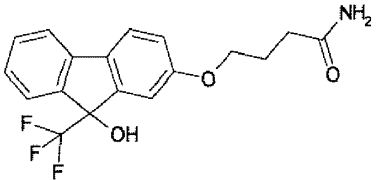
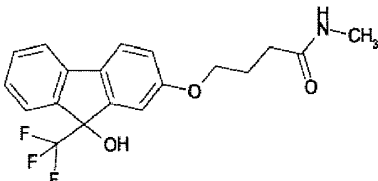
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
272		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,47 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,65 (2H, s), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 2,70 (1H, s).

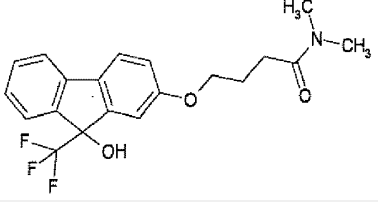
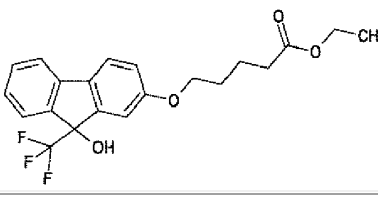
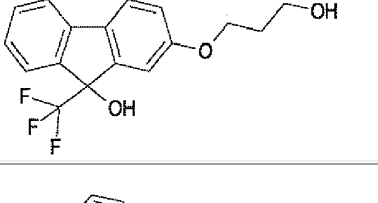
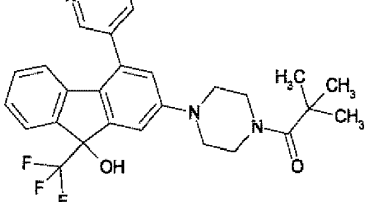
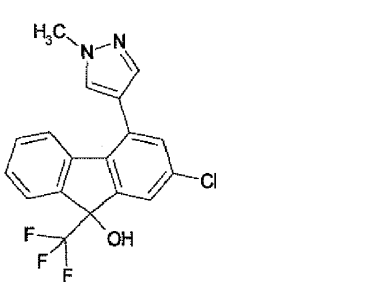
[Tabla 1-40]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
273		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,53-8,47 (1H, m), 7,82-7,75 (1H, m), 7,72 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,50-7,46 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,36-7,31 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,28-7,23 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 2,60 (3H, s).
274		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,90-7,86 (1H, m), 7,79-7,68 (3H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,48-7,41 (2H, m), 7,39 (1H, s), 2,77 (3H, s).
275		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,74 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,54 (1H, dd, $J = 7,7, 1,3$ Hz), 7,51-7,47 (1H, m), 7,47-7,39 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,25 (1H, dd, $J = 6,5, 2,1$ Hz), 2,55 (3H, s).

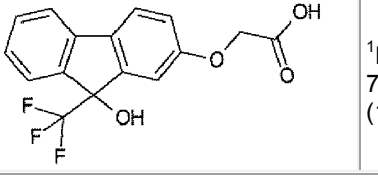
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
276		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 7,00-6,97 (1H, m), 4,07-4,02 (2H, m), 2,69 (1H, s), 1,92-1,81 (1H, m), 1,74-1,68 (2H, m), 1,00-0,96 (6H, m).
277		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 13,15 (1H, br s), 7,99 (1H, br s), 7,70-7,58 (3H, m), 7,41-7,27 (4H, m), 7,25-7,20 (2H, m).
278		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 7,00-6,97 (1H, m), 4,04-3,99 (2H, m), 2,69 (1H, br s), 1,86-1,78 (2H, m), 1,52-1,35 (4H, m), 0,98-0,92 (3H, m).
279		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,58-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,24 (2H, m), 7,01-6,98 (1H, m), 3,66 (2H, s), 2,70 (1H, s), 1,07 (9H, s).

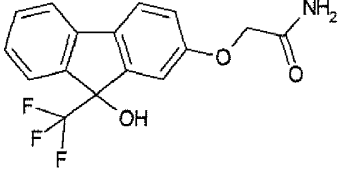
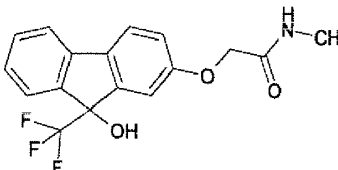
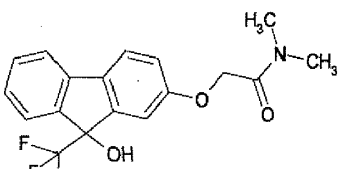
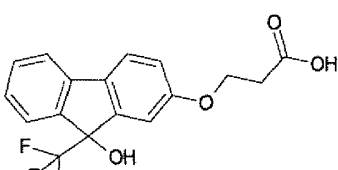
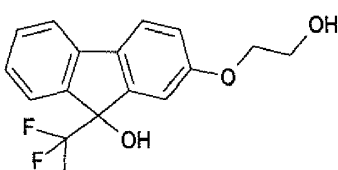
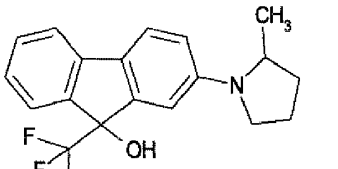
[Tabla 1-41]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
280		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,33 (1H, br s), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,16-7,14 (1H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 6,78 (1H, br s), 4,03 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,25 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,99-1,91 (2H, m).
281		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,79 (1H, br s), 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 4,05-3,99 (2H, m), 2,60-2,56 (3H, m), 2,28-2,23 (2H, m), 2,01-1,92 (2H, m).

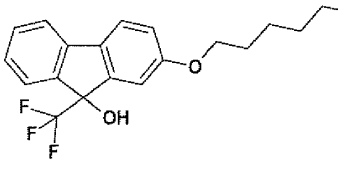
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
282		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 7,09-7,05 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,97 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,50-2,45 (2H, m), 2,00-1,92 (2H, m).
283		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,64 (1H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,45 (1H, s), 7,30-7,25 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,07-4,01 (2H, m), 2,43-2,37 (2H, m), 1,92-1,78 (4H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz).
284		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 4,60-4,56 (1H, m), 4,13-4,07 (2H, m), 3,61-3,55 (2H, m), 1,94-1,85 (2H, m).
285		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,72 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,92-7,86 (1H, m), 7,61-7,55 (2H, m), 7,30-7,27 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,21-7,14 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,75-3,68 (4H, m), 3,29-3,24 (4H, m), 1,23 (9H, s).
286		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,04 (1H, s), 7,68-7,63 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,60-7,57 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,40-7,34 (4H, m), 3,96 (3H, s).

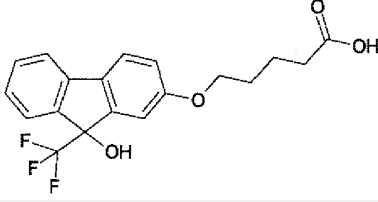
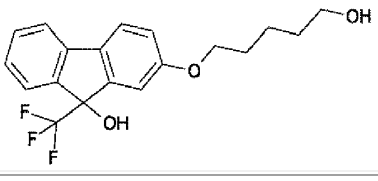
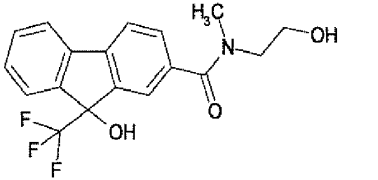
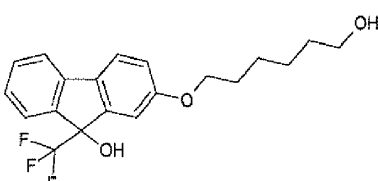
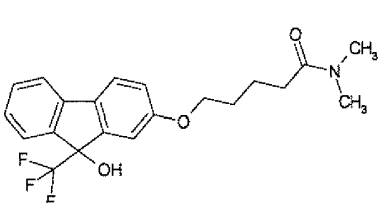
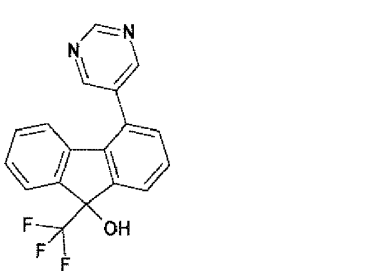
[Tabla 1-42]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
287		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,07 (1H, br s), 7,78-7,73 (2H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 7,15-7,13 (1H, m), 7,06-7,02 (1H, m), 4,75 (2H, s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
288		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,74 (2H, m), 7,63 (1H, br s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,43 (1H, br s), 7,34-7,29 (1H, m), 7,27-7,22 (2H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 4,49 (2H, s).
289		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,17-8,11 (1H, m), 7,80-7,74 (2H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 7,27-7,24 (2H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 4,53 (2H, s), 2,70-2,65 (3H, m).
290		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 7,06-7,01 (1H, m), 4,88 (2H, s), 3,02 (3H, s), 2,86 (3H, s).
291		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,40 (1H, br s), 7,80-7,71 (2H, m), 7,62-7,56 (1H, m), 7,49-7,42 (1H, m), 7,34-7,21 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,11-7,04 (1H, m), 4,28-4,18 (2H, m), 2,77-2,69 (2H, m).
292		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,23 (1H, s), 7,18-7,16 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,89 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,07-4,03 (2H, m), 3,77-3,72 (2H, m).
293		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,60-7,56 (2H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 7,40-7,36 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 6,83-6,80 (1H, m), 6,65-6,61 (1H, m), 3,98-3,88 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 3,22-3,13 (1H, m), 2,11-1,94 (3H, m), 1,70 (1H, d, J = 42,9 Hz), 1,15 (3H, t, J = 6,8 Hz).

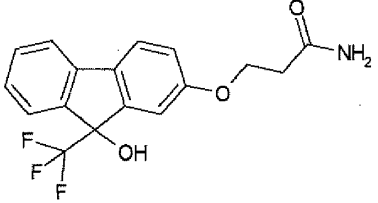
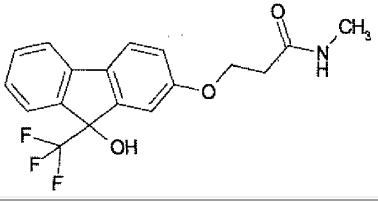
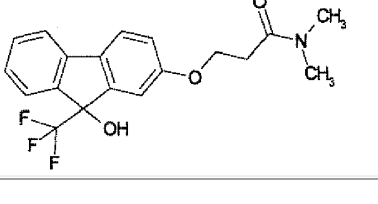
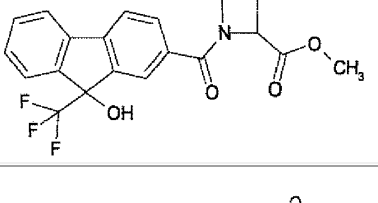
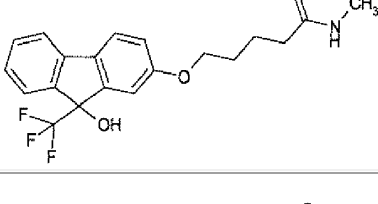
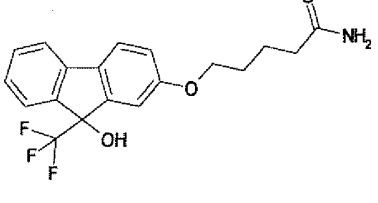
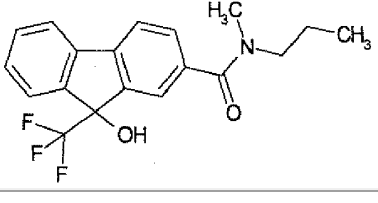
[Tabla 1-43]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
294		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,63 (1H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,70-2,70 (1H, m), 1,84-1,76 (2H, m), 1,53-1,44 (2H, m), 1,39-1,32 (4H, m), 0,95-0,89 (3H, m).

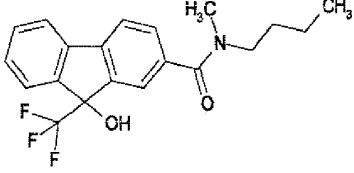
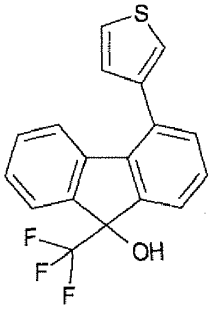
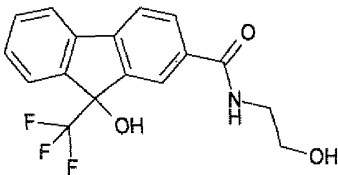
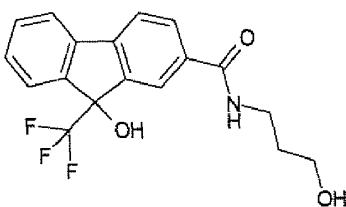
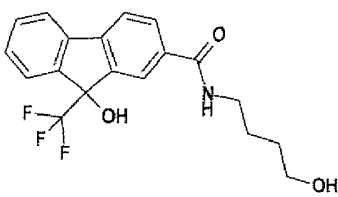
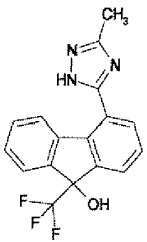
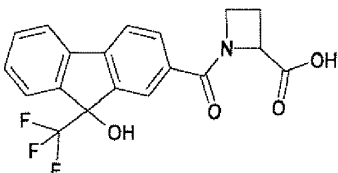
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
295		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,05 (1H, br s), 7,77-7,72 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,08-7,05 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,31 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,80-1,63 (4H, m).
296		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,64 (1H, m), 7,58-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,70 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,79 (1H, s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,71-1,63 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,32-1,20 (1H, m).
297		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,88 (2H, m), 7,68-7,61 (2H, m), 7,58-7,51 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35 (1H, br s), 4,81 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,68-3,45 (4H, m), 3,00 (3H, br s).
298		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,64 (1H, m), 7,57-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,81 (1H, s), 1,87-1,79 (2H, m), 1,66-1,58 (2H, m), 1,52-1,41 (4H, m), 1,29-1,20 (1H, m).
299		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,96 (3H, s), 2,81 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,80-1,72 (2H, m), 1,70-1,62 (2H, m).
300		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,38 (1H, s), 8,96 (2H, br s), 7,81-7,77 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,7, 1,1 Hz), 7,40-7,35 (1H, m), 7,37 (1H, s), 7,31-7,26 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 7,7 Hz).



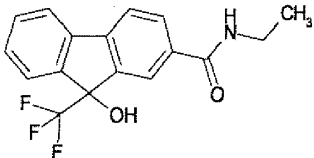
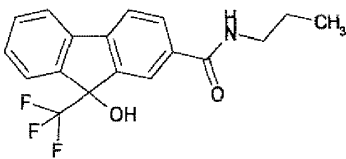
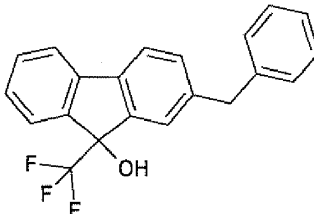
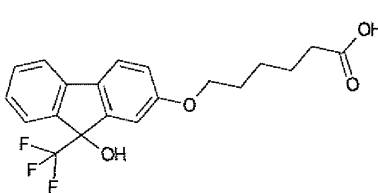
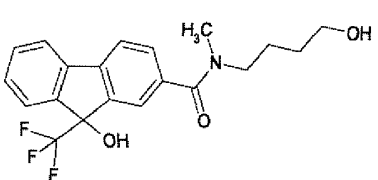
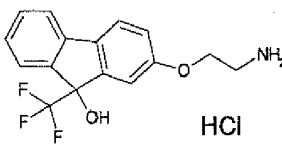
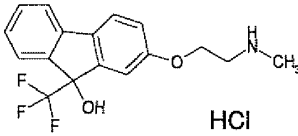
[Tabla 1-44]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
301		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,50-7,43 (2H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 6,95 (1H, br s), 4,25-4,20 (2H, m), 2,59-2,53 (2H, m).
302		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98-7,91 (1H, m), 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 5,3 Hz), 2,63-2,60 (3H, m), 2,59-2,54 (2H, m).
303		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,08-7,04 (1H, m), 4,25 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,01 (3H, s), 2,85 (3H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,3 Hz).
304		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,03-7,87 (1H, m), 7,84-7,64 (4H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 5,01-4,86 (1H, m), 4,59-4,09 (1H, m), 3,88-3,47 (4H, m), 2,77-2,61 (1H, m), 2,44-2,21 (1H, m).
305		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,71 (3H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 7,0,9-7,04 (1H, m), 4,06-4,00 (2H, m), 2,59-2,55 (3H, m), 2,16-2,11 (2H, m), 1,76-1,62 (4H, m).
306		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,26 (2H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,17-7,14 (1H, m), 7,09-7,04 (1H, m), 6,73 (1H, br s), 4,06-4,01 (2H, m), 2,16-2,10 (2H, m), 1,78-1,63 (4H, m).
307		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,90 (2H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,60-7,47 (3H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, s), 3,50-3,35 (1H, m), 3,26-3,09 (1H, m), 3,01-2,88 (3H, m), 1,71-1,47 (2H, m), 1,00-0,59 (3H, m).

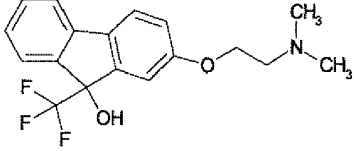
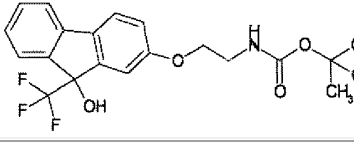
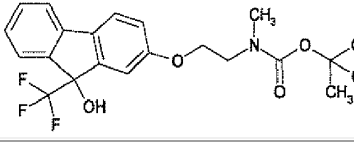
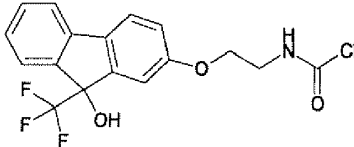
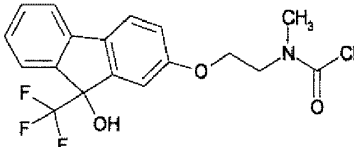
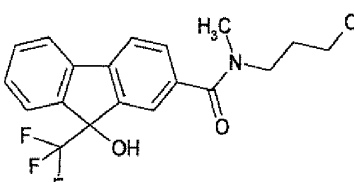
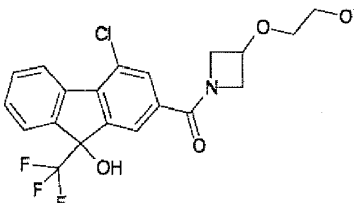
[Tabla 1-45]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
308		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,90 (2H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,60-7,49 (3H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,36 (1H, s), 3,53-3,11 (2H, m), 3,01-2,89 (3H, m), 1,65-0,68 (7H, m).
309		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78 (1H, dd, J = 4,9, 3,1 Hz), 7,70-7,64 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J = 4,2, 2,1 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,37-7,21 (4H, m), 7,26 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 7,3 Hz).
310		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,62-8,57 (1H, m), 8,17-8,14 (1H, m), 8,06-8,01 (1H, m), 7,97-7,92 (2H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,37-7,34 (1H, m), 4,78-4,72 (1H, m), 3,58-3,49 (2H, m), 3,43-3,27 (2H, m).
311		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,63-8,57 (1H, m), 8,16-8,11 (1H, m), 8,04-7,99 (1H, m), 7,97-7,91 (2H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,58-7,52 (1H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 4,51-4,47 (1H, m), 3,52-3,45 (2H, m), 3,39-3,27 (2H, m), 1,75-1,67 (2H, m).
312		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,62 (1H, t, J = 5,1 Hz), 8,16-8,13 (1H, m), 8,04-8,00 (1H, m), 7,96-7,91 (2H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,37-7,35 (1H, m), 4,44-4,40 (1H, m), 3,46-3,40 (2H, m), 3,35-3,24 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,52-1,44 (2H, m).
313		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,81 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,49-7,43 (1H, m), 7,37-7,27 (3H, m), 2,56 (3H, s).
314		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,86 (1H, br s), 7,99-7,76 (4H, m), 7,67 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,58-7,52 (1H, m), 7,48-7,35 (2H, m), 5,20-5,04 (0,3H, m), 4,81-4,72 (0,7H, m), 4,47-3,91 (2H, m), 2,81-2,57 (1H, m), 2,29-2,05 (1H, m).

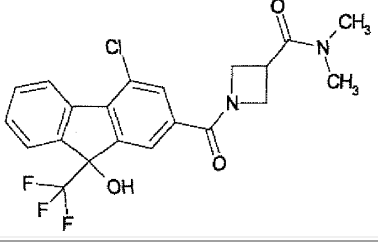
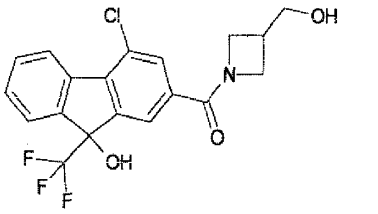
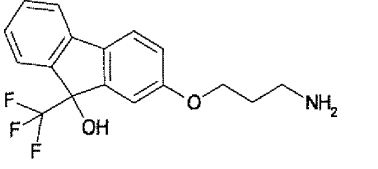
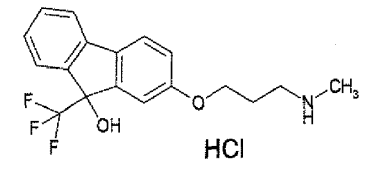
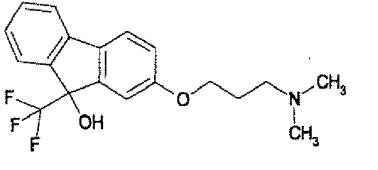
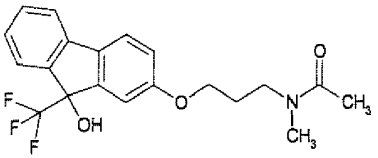
[Tabla 1-46]

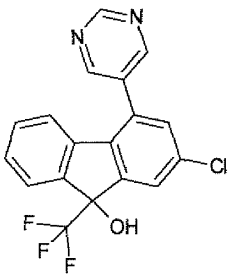
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
315		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,62 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,15-8,13 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,96-7,91 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,34 (1H, s), 3,36-3,27 (2H, m), 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz).
316		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,60 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,15-8,13 (1H, m), 8,02 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,96-7,91 (2H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,34 (1H, s), 3,28-3,21 (2H, m), 1,61-1,51 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz).
317		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,80-7,78 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 7,52-7,45 (2H, m), 7,40-7,26 (6H, m), 7,23-7,17 (1H, m), 7,18 (1H, s), 4,03 (2H, s).
318		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 11,99 (1H, br s), 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,24 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,78-1,70 (2H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,49-1,42 (2H, m).
319		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94-7,90 (2H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,60-7,48 (3H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,37 (1H, s), 4,46-4,34 (1H, m), 3,53-3,14 (4H, m), 3,01-2,86 (3H, m), 1,69-1,13 (4H, m).
320	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13 (3H, br s), 7,80 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,24 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,57 (1H, s), 3,25 (2H, br s).
321	 HCl	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,91 (2H, br s), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,79-7,76 (1H, m), 7,63-7,59 (1H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,24-7,23 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 4,31 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,39-3,34 (2H, m), 2,65 (3H, br s).

[Tabla 1-47]

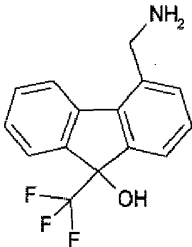
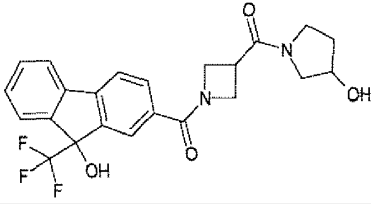
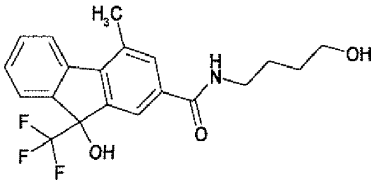
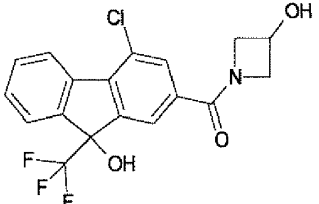
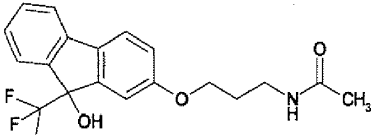
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
322		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,73 (2H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,21 (1H, s), 7,17-7,15 (1H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,64 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,23 (6H, s).
323		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,31-7,23 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 5,00 (1H, br s), 4,08 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,59-3,52 (2H, m), 2,87 (1H, br s), 1,46 (9H, s).
324		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,65 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,46-7,42 (1H, m), 7,31-7,21 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 4,15 (2H, br s), 3,65-3,59 (2H, m), 2,99 (3H, br s), 2,96-2,90 (1H, m), 1,46 (9H, s).
325		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,65 (1H, m), 7,58-7,55 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 5,94 (1H, br s), 4,09 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,70-3,65 (2H, m), 3,03 (1H, br s), 2,01 (3H, s).
326		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32-7,21 (2H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 4,19-4,15 (2H, m), 3,80-3,68 (2H, m), 3,26 (0,7H, s), 3,22 (0,3H, s), 3,17 (2,1H, s), 3,00 (0,9H, s), 2,18 (0,9H, s), 2,08 (2,1H, s).
327		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,68-7,65 (1H, m), 7,62-7,49 (3H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,38 (1H, s), 4,55-4,38 (1H, m), 3,57-3,21 (4H, m), 3,01-2,91 (3H, m), 1,81-1,63 (2H, m).
328		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,77-7,73 (1H, m), 7,66-7,61 (1H, m), 7,59-7,52 (2H, m), 4,67 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,56-4,45 (1H, m), 4,42-4,36 (1H, m), 4,33-4,15 (2H, m), 3,94-3,86 (1H, m), 3,54-3,48 (2H, m), 3,46-3,40 (2H, m).

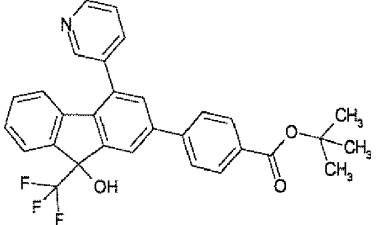
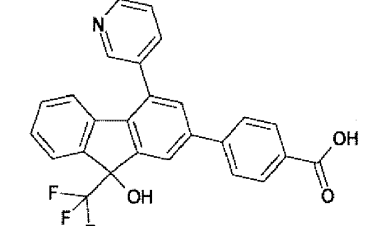
[Tabla 1-48]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
329		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,79-7,73 (2H, m), 7,66-7,53 (3H, m), 4,58-4,41 (2H, m), 4,32-4,23 (1H, m), 4,18-4,10 (1H, m), 3,83-3,74 (1H, m), 2,86 (3H, s), 2,86 (3H, s).
330		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,83 (1H, s), 7,79-7,73 (2H, m), 7,66-7,61 (1H, m), 7,59-7,52 (1H, m), 7,58 (1H, s), 4,83 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,41-4,32 (1H, m), 4,12-4,03 (2H, m), 3,85-3,78 (1H, m), 3,56 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,80-2,69 (1H, m).
331		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,6 (1H, m), 7,48-7,42 (1H, m), 7,32-7,26 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 7,06 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,71 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,85-1,75 (2H, m).
332		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,74 (1H, br s), 7,79-7,74 (2H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,19-7,17 (1H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 4,13 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,08 (2H, br s), 2,58 (3H, br s), 2,14-2,06 (2H, m).
333		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,67 (1H, m), 7,55 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,44-7,38 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 6,95 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 3,87-3,80 (2H, m), 2,18-2,11 (2H, m), 1,88 (6H, s), 1,81-1,70 (2H, m).
334		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,64 (1H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,47-7,40 (1H, m), 7,34-7,23 (2H, m), 7,00-6,95 (1H, m), 4,07-4,05 (2H, m), 3,66-3,43 (2H, m), 3,03 (1,7H, s), 2,94 (1,3H, s), 2,10-2,00 (2H, m), 2,08 (1,3H, s), 2,05 (1,8H, s).

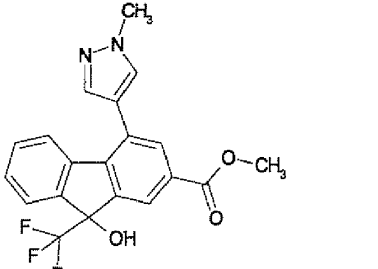
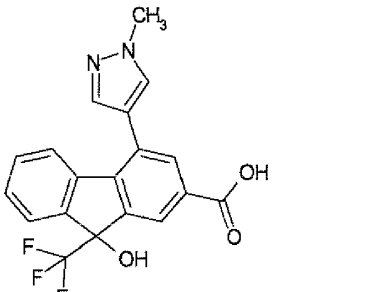
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
335		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,40 (1H, s), 8,99 (2H, br s), 7,78-7,75 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,43-7,38 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

[Tabla 1-49]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
336	<p>HCl</p> 	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,59 (3H, br s), 7,81 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,75-7,67 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,50-7,44 (2H, m), 7,34 (1H, s), 4,53 (1H, d, $J = 15,0$ Hz), 4,46 (1H, d, $J = 15,0$ Hz).
337		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,88-7,86 (1H, m), 7,80-7,76 (1H, m), 7,69-7,66 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,41 (1H, s), 5,02-4,89 (1H, m), 4,55-4,06 (5H, m), 3,75-3,61 (1H, m), 3,47-3,12 (4H, m), 2,00-1,70 (2H, m).
338		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,56 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 8,01-7,98 (1H, m), 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,84-7,82 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,27 (1H, s), 4,40 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,46-3,40 (2H, m), 3,30-3,25 (2H, m), 2,68 (3H, s), 1,61-1,53 (2H, m), 1,51-1,43 (2H, m).
339		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,34-8,30 (1H, m), 7,83-7,80 (1H, m), 7,77-7,73 (2H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,59-7,53 (2H, m), 5,77 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 4,56-4,42 (2H, m), 4,34-4,24 (1H, m), 4,15-4,02 (1H, m), 3,87-3,77 (1H, m).
340		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,64 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 5,76 (1H, br s), 4,10 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,51-3,42 (2H, m), 3,11 (1H, br s), 2,07-1,96 (2H, m), 1,98 (3H, s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
341		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,78 (1H, dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz), 8,76-8,74 (1H, m), 8,06-7,99 (4H, m), 7,95-7,91 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 7,6, 5,2$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,41-7,36 (1H, m), 7,31-7,26 (1H, m), 6,72 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 1,58 (9H, s).
342	HCl 	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,00-8,96 (1H, m), 8,91 (1H, dd, $J = 5,2, 1,4$ Hz), 8,37-8,32 (1H, m), 8,11-8,05 (3H, m), 7,97-7,92 (2H, m), 7,91-7,86 (1H, m), 7,84-7,81 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,52 (1H, br s), 7,43-7,38 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

[Tabla 1-50]

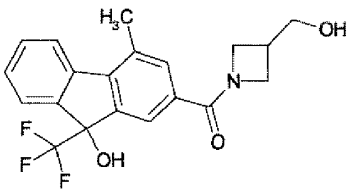
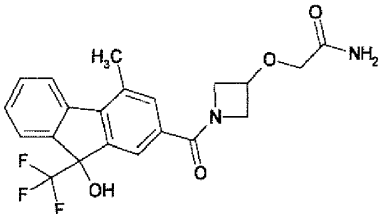
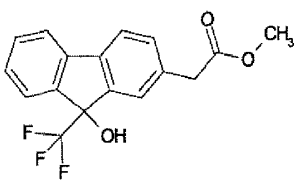
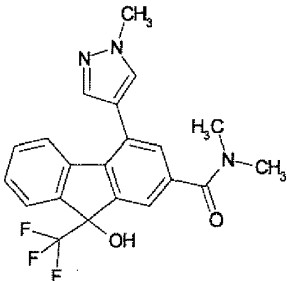
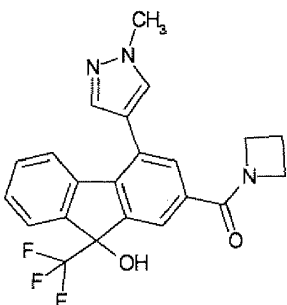
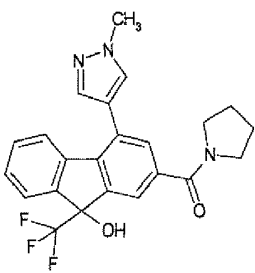
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
343		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,15-8,13 (1H, m), 8,08-8,05 (1H, m), 7,85 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,73-7,68 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,49-7,35 (4H, m), 3,97 (3H, s), 3,90 (3H, s).
344		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,24 (1H, br s), 8,14-8,12 (1H, m), 8,06-8,05 (1H, m), 7,83 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,47-7,36 (4H, m), 3,97 (3H, s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
345		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,62 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,72-7,62 (1H, m), 7,65 (1H, s), 7,44-7,30 (3H, m), 7,34 (1H, s), 4,40 (1H, t, J = 5,1 Hz), 3,98 (3H, s), 3,44-3,39 (2H, m), 3,36-3,19 (2H, m), 1,63-1,39 (4H, m).
346		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,04-8,00 (1H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,43-7,30 (5H, m), 4,82 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,96 (3H, s), 3,68-3,59 (1H, m), 3,56-3,48 (2H, m), 3,40-3,33 (1H, m), 3,01 (3H, s).
347		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,67 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,36-7,21 (5H, m), 4,26 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,15 (1H, br s), 1,57 (3H, t, J = 7,3 Hz).
348		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,23 (2H, m), 7,17-7,15 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 4,54-4,45 (1H, m), 4,23-4,07 (4H, m), 3,73-3,62 (2H, m), 3,00 (1,6H, s), 2,94 (1,4H, s).
349		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,84-7,82 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,77-7,73 (1H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,35 (1H, br s), 7,26 (1H, br s), 4,56-4,48 (1H, m), 4,45-4,39 (1H, m), 4,32-4,23 (2H, m), 4,01-3,93 (1H, m), 3,84 (2H, s).

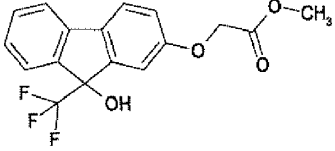
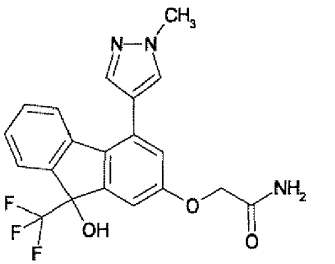
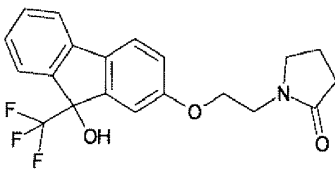
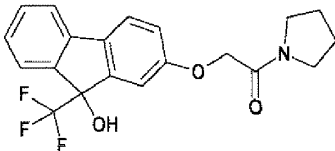
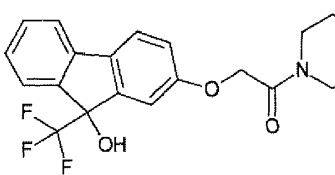
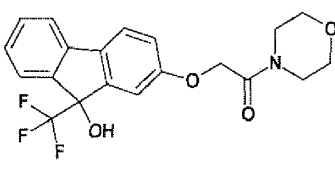
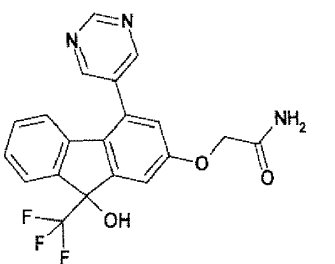
[Tabla 1-51]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
350		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,73-7,69 (2H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,33 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,55-4,43 (2H, m), 4,31-4,23 (1H, m), 4,13-4,00 (1H, m), 3,87-3,75 (1H, m), 2,68 (3H, s).

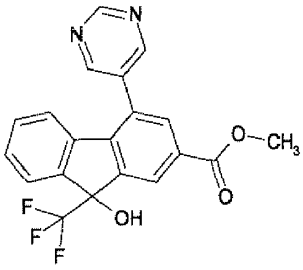
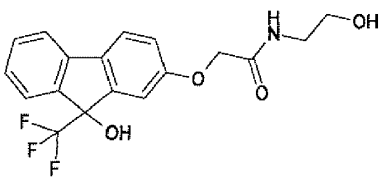
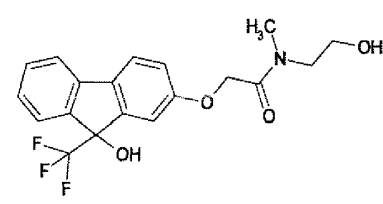
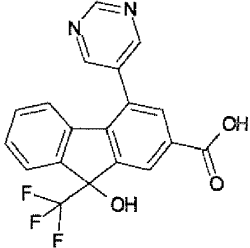
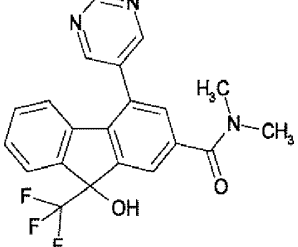


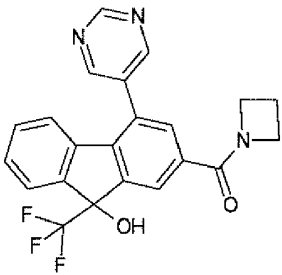
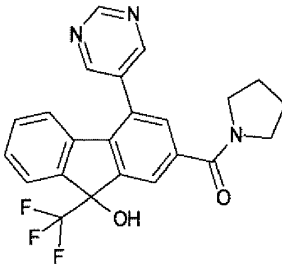
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
351		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,73-7,69 (2H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,33 (1H, s), 4,83 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,38-4,32 (1H, m), 4,09-4,03 (2H, m), 3,82-3,78 (1H, m), 3,56 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,78-2,70 (1H, m), 2,68 (3H, s).
352		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93-7,90 (1H, m), 7,74-7,69 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,35 (1H, br s), 7,33 (1H, s), 7,26 (1H, br s), 4,54-4,45 (1H, m), 4,44-4,38 (1H, m), 4,31-4,21 (2H, m), 3,99-3,92 (1H, m), 3,83 (2H, s), 2,69 (3H, s).
353		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,84-7,79 (2H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,56-7,54 (1H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,42-7,35 (2H, m), 7,23 (1H, s), 3,79 (2H, s), 3,64 (3H, s).
354		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, s), 7,69-7,65 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,60-7,59 (1H, m), 7,42-7,35 (4H, m), 7,30 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,96 (3H, s), 2,99 (6H, s).
355		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,04 (1H, s), 7,83-7,81 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,43-7,36 (4H, m), 4,38-4,32 (2H, m), 4,10-4,04 (2H, m), 3,97 (3H, s), 2,32-2,23 (2H, m).
356		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, s), 7,72-7,70 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,43-7,34 (5H, m), 3,96 (3H, s), 3,51-3,42 (4H, m), 1,91-1,81 (4H, m).

[Tabla 1-52]

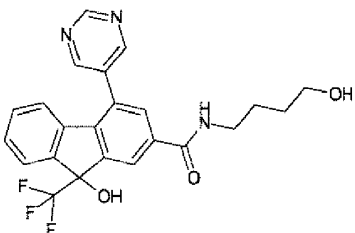
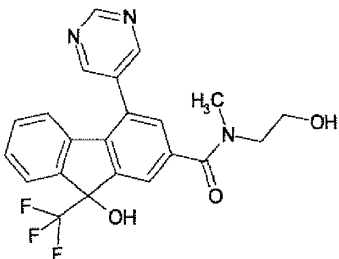
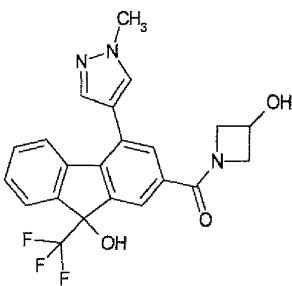
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
357		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,78-7,74 (2H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,88 (2H, s), 3,72 (3H, s).
358		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,97 (1H, s), 7,64-7,57 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,41 (1H, br s), 7,30-7,25 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,23-7,20 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,50 (2H, s), 3,96 (3H, s).
359		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,69-7,64 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32-7,23 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,71-3,67 (2H, m), 3,59 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,11 (1H, br s), 2,38 (2H, t, J = 8,3 Hz), 2,09-1,98 (2H, m).
360		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 4,79 (2H, s), 3,52-3,46 (2H, m), 3,36-3,31 (2H, m), 1,95-1,87 (2H, m), 1,82-1,74 (2H, m).
361		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,76-7,73 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,87 (2H, s), 3,46-3,40 (4H, m), 1,63-1,52 (4H, m), 1,47-1,42 (2H, m).
362		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,77-7,73 (2H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,18-7,16 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,91 (2H, s), 3,64-3,55 (4H, m), 3,52-3,44 (4H, m).
363		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,38 (1H, s), 8,96 (2H, br s), 7,67-7,62 (2H, m), 7,43 (1H, br s), 7,40-7,37 (1H, m), 7,39 (1H, s), 7,31-7,22 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,56 (2H, s).

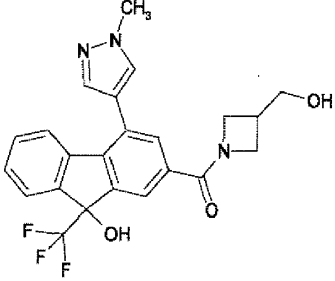
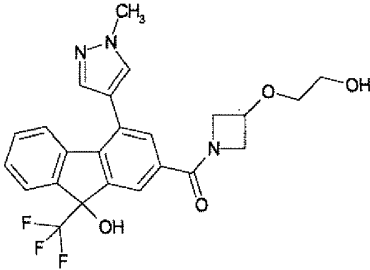
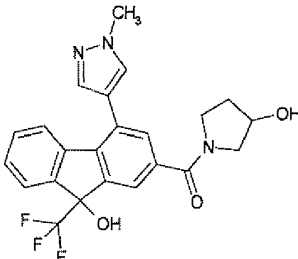
[Tabla 1-53]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
364		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,41 (1H, s), 9,01 (2H, br s), 8,31-8,28 (1H, m), 8,01 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,77-7,73 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,49-7,44 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,92 (3H, s).
365		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 7,79-7,74 (2H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,27-7,23 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,09 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 4,73 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,54 (2H, s), 3,47-3,42 (2H, m), 3,25-3,20 (2H, m).
366		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,71 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,04-7,00 (1H, m), 5,00 (0,6H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,96 (1,2H, s), 4,88 (0,8H, s), 4,69 (0,4H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,61-3,57 (1,2H, m), 3,51-3,47 (0,8H, m), 3,42-3,33 (2H, m), 3,06 (1,2H, s), 2,86 (1,8H, s).
367		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,42 (1H, br s), 9,41 (1H, s), 9,01 (2H, br s), 8,30-8,28 (1H, m), 7,97 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,76-7,72 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,48-7,43 (1H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).
368		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,39 (1H, s), 9,00 (2H, br s), 7,78-7,76 (1H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,52-7,51 (2H, m), 7,44-7,39 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 3,02 (6H, s).

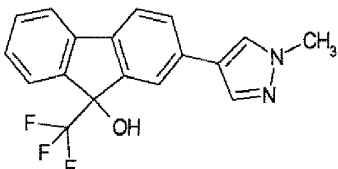
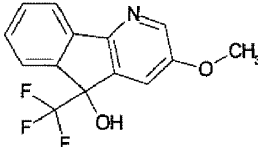
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
369		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,40 (1H, s), 8,99 (2H, br s), 7,99-7,97 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,45-7,40 (1H, m), 7,35-7,31 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,42-4,34 (2H, m), 4,13-4,05 (2H, m), 2,33-2,24 (2H, m).
370		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,39 (1H, s), 9,00 (2H, br s), 7,89-7,86 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,44-7,39 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 3,56-3,44 (4H, m), 1,93-1,81 (4H, m).

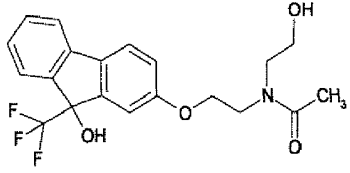
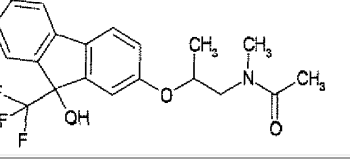
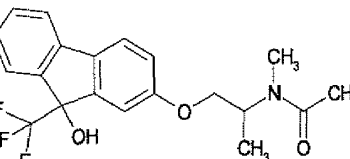
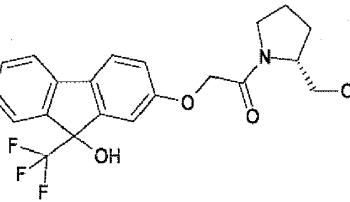
[Tabla 1-54]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
371		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,41 (1H, s), 9,02 (2H, br s), 8,67 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,29-8,25 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,75-7,71 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,45-7,40 (1H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,41 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,45-3,39 (2H, m), 3,37-3,25 (2H, m), 1,61-1,52 (2H, m), 1,51-1,42 (2H, m).
372		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,39 (1H, s), 8,99 (2H, br s), 7,79-7,76 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 6,75 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,88-4,79 (1H, m), 3,67-3,60 (1H, m), 3,57-3,50 (2H, m), 3,41-3,36 (1H, m), 3,06-2,99 (3H, m).
373		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,04 (1H, s), 7,82-7,79 (1H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,66 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,43-7,36 (4H, m), 5,76 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 4,54-4,47 (2H, m), 4,31-4,24 (1H, m), 4,09-4,03 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,84-3,78 (1H, m).

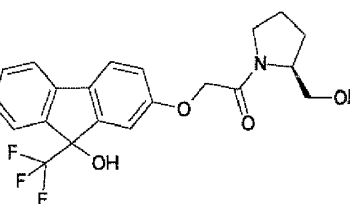
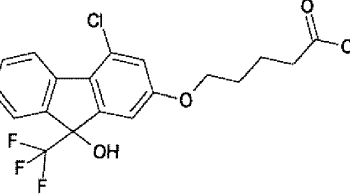
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
374		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,03 (1H, s), 7,84-7,81 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,52-7,48 (1H, m), 7,42-7,36 (4H, m), 4,83 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,39-4,32 (1H, m), 4,12-4,02 (2H, m), 3,97 (3H, s), 3,84-3,77 (1H, m), 3,55 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,79-2,69 (1H, m).
375		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,04 (1H, s), 7,84-7,81 (1H, m), 7,70-7,66 (2H, m), 7,51-7,48 (1H, m), 7,44-7,35 (4H, m), 4,66 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,55-4,46 (1H, m), 4,41-4,35 (1H, m), 4,32-4,24 (1H, m), 4,19-4,13 (1H, m), 3,97 (3H, s), 3,92-3,86 (1H, m), 3,53-3,48 (2H, m), 3,44-3,39 (2H, m).
376		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,04 (1H, s), 7,72-7,65 (3H, m), 7,44-7,34 (5H, m), 5,04-4,95 (1H, m), 4,37-4,23 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,68-3,24 (4H, m), 2,03-1,88 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m).

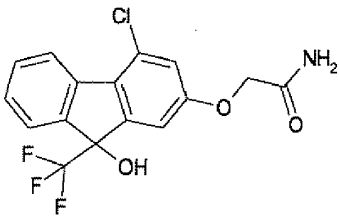
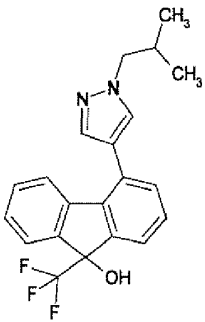
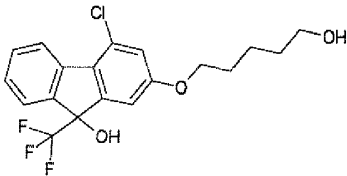
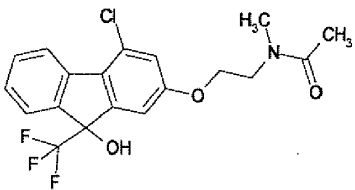
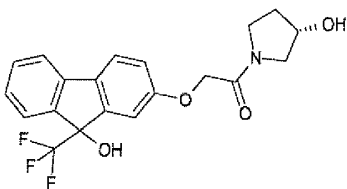
[Tabla 1-55]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
377		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,25 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,85-7,81 (2H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,25 (1H, s), 3,88 (3H, s).
378		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,36 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,71-7,66 (1H, m), 7,59-7,53 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,48-7,43 (1H, m), 3,91 (3H, s).

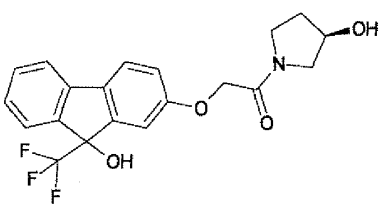
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
379		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 7,24 (0,4H, s), 7,23 (0,6H, s), 7,18-7,14 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 4,85 (0,6H, t, J = 5,5 Hz), 4,68 (0,4H, t, J = 5,3 Hz), 4,20 (0,8H, t, J = 5,5 Hz), 4,12 (1,2H, t, J = 6,0 Hz), 3,79-3,73 (0,8H, m), 3,69-3,63 (1,2H, m), 3,61-3,54 (1,2H, m), 3,51-3,38 (2,8H, m), 2,10 (1,2H, s), 2,05 (1,8H, s).
380		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77-7,72 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,32-7,21 (2H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 4,82-4,65 (1H, m), 3,71-3,62 (0,4H, m), 3,52-3,39 (1,6H, m), 3,03 (1,8H, s), 2,85 (0,6H, s), 2,84 (0,6H, s), 2,10 (1,2H, s), 1,96 (0,9H, s), 1,95 (0,9H, s), 1,29-1,21 (3H, m).
381		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 4,92-4,79 (0,5H, m), 4,37-4,25 (0,5H, m), 4,15-3,96 (2H, m), 2,88 (1,5H, s), 2,70 (1,5H, s), 2,05 (1,5H, s), 2,00 (1,5H, s), 1,25-1,13 (3H, m).
382		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,16-7,12 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 5,14-5,10 (0,3H, m), 4,93 (0,6H, s), 4,80-4,77 (1,4H, m), 4,73 (0,7H, t, J = 5,6 Hz), 4,12-4,04 (0,3H, m), 4,01-3,94 (0,7H, m), 3,55-3,26 (4H, m), 2,01-1,76 (4H, m).

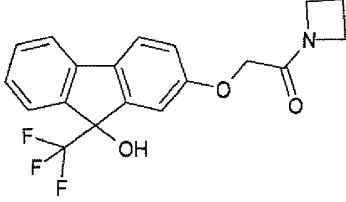
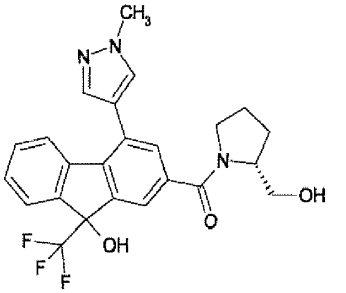
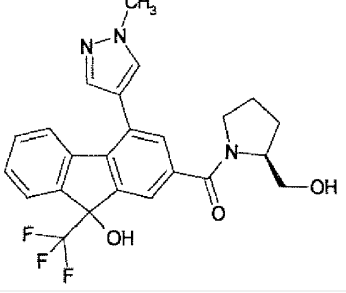
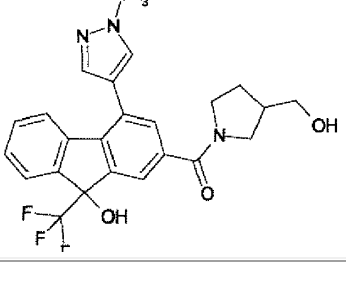
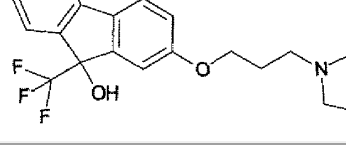
[Tabla 1-56]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
383		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,16-7,13 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 5,14-5,10 (0,3H, m), 4,95-4,91 (0,6H, m), 4,81-4,77 (1,4H, m), 4,75-4,71 (0,7H, m), 4,12-4,04 (0,3H, m), 4,00-3,94 (0,7H, m), 3,55-3,26 (4H, m), 2,00-1,76 (4H, m).
384		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,03 (1H, br s), 8,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,68-7,64 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 7,17-7,14 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,30 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,80-1,72 (2H, m), 1,71-1,64 (2H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
385		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,15 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,48-7,39 (3H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 7,15 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,55 (2H, s).
386		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,67-7,59 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,41-7,26 (5H, m), 7,21 (1H, s), 4,03 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 2,27-2,16 (1H, m), 0,93 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 0,92 (3H, d, $J = 2,0$ Hz).
387		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,20 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,70-7,65 (1H, m), 7,50-7,46 (1H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,20-7,17 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 4,02 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,68 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 2,88 (1H, br s), 1,88-1,80 (2H, m), 1,69-1,51 (4H, m).
388		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,22-8,17 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,51-7,45 (1H, m), 7,37-7,30 (1H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 6,95-6,92 (1H, m), 4,16-4,09 (2H, m), 3,90 (0,7H, br s), 3,77 (0,3H, br s), 3,73-3,61 (2H, m), 3,13 (2,2H, s), 2,96 (0,8H, s), 2,14 (0,8H, s), 2,03 (2,2H, s).
389		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,75 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,18-7,15 (1H, m), 7,04 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 5,07 (0,5H, d, $J = 3,7$ Hz), 4,96 (0,5H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,81 (1,0H, s), 4,76 (1,0H, s), 4,36 (0,5H, d, $J = 20,4$ Hz), 4,27 (0,5H, d, $J = 18,3$ Hz), 3,65-3,53 (1,5H, m), 3,49-3,27 (2,5H, m), 2,01-1,92 (0,5H, m), 1,91-1,81 (1,0H, m), 1,79-1,71 (0,5H, m).

[Tabla 1-57]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
390		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,74 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,60-7,56 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 5,06 (0,5H, d, $J = 3,7$ Hz), 4,96 (0,5H, d, $J = 3,2$ Hz), 4,80 (1,0H, s), 4,75 (1,0H, s), 4,38-4,33 (0,5H, m), 4,28-4,24 (0,5H, m), 3,64-3,52 (1,5H, m), 3,48-3,23 (2,5H, m), 1,99-1,91 (0,5H, m), 1,90-1,80 (1,0H, m), 1,78-1,69 (0,5H, m).

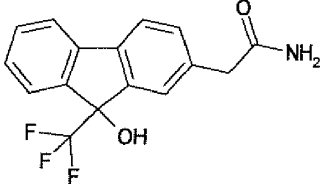
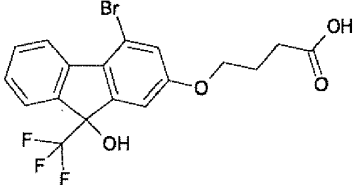
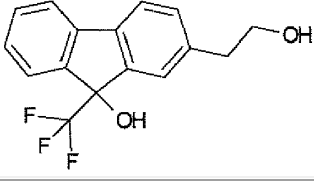
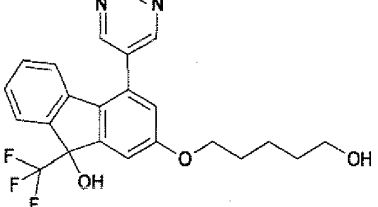
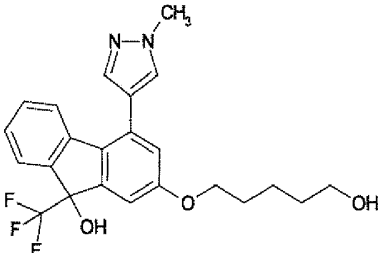
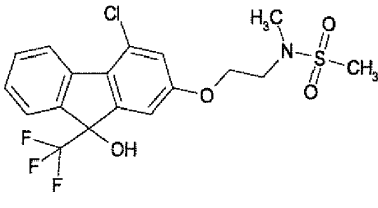
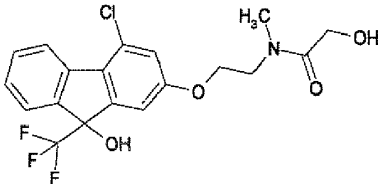
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
391		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,74 (2H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,26 (1H, s), 7,16-7,14 (1H, m), 7,04 (1H, dd, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,26 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 3,92 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,30-2,20 (2H, m).
392		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,02 (1H, s), 7,73-7,63 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,43-7,32 (5H, m), 4,82-4,76 (1H, m), 4,21-4,12 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,61-3,55 (2H, m), 3,51-3,44 (1H, m), 3,41-3,34 (1H, m), 2,02-1,83 (3H, m), 1,77-1,64 (1H, m).
393		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, s), 7,73-7,63 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,43-7,32 (5H, m), 4,82-4,75 (1H, m), 4,21-4,12 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,61-3,54 (2H, m), 3,51-3,44 (1H, m), 3,43-3,34 (1H, m), 2,01-1,82 (3H, m), 1,78-1,66 (1H, m).
394		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, s), 7,72-7,64 (3H, m), 7,42-7,34 (5H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,63-3,24 (6H, m), 2,39-2,26 (1H, m), 2,00-1,86 (1H, m), 1,71-1,60 (1H, m).
395		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,57-7,51 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,30-7,23 (2H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 4,04 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,52-3,38 (5H, m), 2,36-2,29 (2H, m), 2,06-1,95 (4H, m).

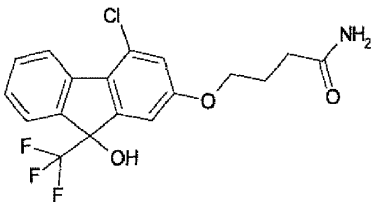


[Tabla 1-58]

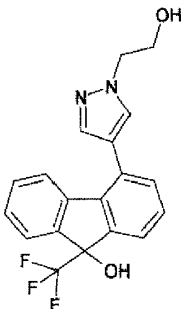
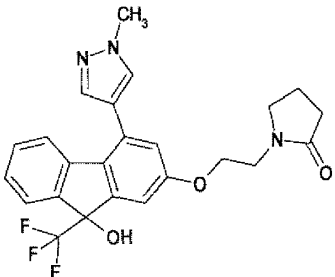
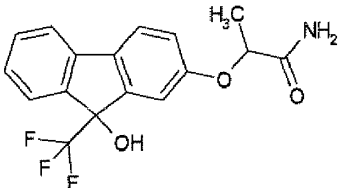
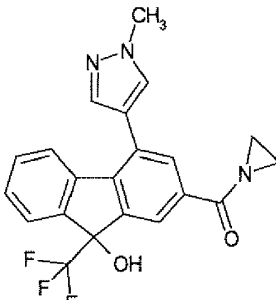
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
396		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,77-7,73 (2H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,86 (1H, d, J = 15,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 3,7 Hz), 3,92-3,84 (1H, m), 3,76-3,65 (2H, m), 3,25-3,15 (1H, m), 3,12-3,01 (1H, m), 1,83-1,66 (2H, m), 1,47-1,35 (1H, m), 1,32-1,21 (1H, m).
397		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,77-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,16-7,13 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 4,95-4,81 (2H, m), 4,52 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,38-4,29 (1H, m), 3,92-3,83 (1H, m), 3,26 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,07-2,97 (1H, m), 2,63-2,54 (1H, m), 1,76-1,58 (3H, m), 1,21-1,07 (1H, m), 1,03-0,90 (1H, m).
398		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,53-7,47 (2H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 4,18-4,03 (2H, m), 3,76-3,67 (3H, m), 3,15 (2,3H, s), 2,98 (0,7H, s), 2,16 (0,7H, s), 2,06 (2,3H, s).
399		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,16-8,12 (1H, m), 7,86-7,81 (1H, m), 7,74-7,69 (1H, m), 7,56-7,48 (1H, m), 7,48-7,38 (2H, m), 4,27-4,12 (4H, m), 3,89-3,49 (4H, m), 3,09 (0,7H, s), 3,04 (2,3H, s).
400		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,76-7,71 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 18,6 Hz), 7,24 (1H, s), 7,16-7,13 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 5,02 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,97 (2H, s), 4,71 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,63-3,57 (2H, m), 3,53-3,32 (6H, m).
401		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,30-7,25 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,74 (1H, s), 3,62-3,54 (1H, m), 3,47-3,39 (1H, m), 3,34-3,27 (2H, m), 2,33-2,28 (2H, m), 2,06-1,99 (2H, m), 1,82-1,71 (4H, m).
402		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12,39 (1H, br s), 7,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,56-7,53 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,24 (1H, s), 3,67 (2H, s).

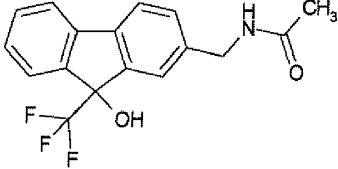
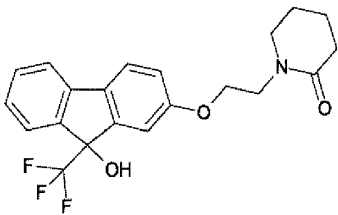
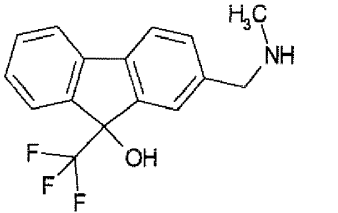
[Tabla 1-59]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
403		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,41-7,34 (2H, m), 7,22 (1H, s), 6,92 (1H, br s), 3,47 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,43 (1H, d, J = 14,3 Hz).
404		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,39-8,36 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,37-7,32 (1H, m), 7,26 (2H, s), 7,23-7,21 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,20-2,12 (2H, m).
405		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) 7,80 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,64-7,59 (1H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,18 (1H, s), 4,68 (1H, t, J = 5,1 Hz), 3,64 (2H, dt, J = 6,8, 5,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,8 Hz).
406		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 9,20 (1H, s), 8,98-7,98 (2H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,42-7,39 (1H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,48 (1H, s), 4,10-4,04 (2H, m), 3,70 (2H, t, J = 6,1 Hz), 1,90-1,83 (2H, m), 1,71-1,54 (4H, m), 1,41 (1H, br s).
407		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,63 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,25-7,21 (4H, m), 6,78 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,04 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,00 (3H, s), 3,69 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,24 (1H, br s), 1,89-1,81 (2H, m), 1,70-1,52 (4H, m), 1,34 (1H, br s).
408		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69-7,65 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,43-7,39 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20-7,18 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,50 (2H, t, J = 5,4 Hz), 2,95 (3H, s), 2,89 (3H, s).
409		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,68-7,64 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,46-7,38 (2H, m), 7,20-7,16 (2H, m), 4,53 (0,4H, t, J = 5,4 Hz), 4,48 (0,6H, t, J = 5,5 Hz), 4,26-4,17 (3H, m), 4,09 (1H, d, J = 5,5 Hz), 3,70 (1,1H, t, J = 5,7 Hz), 3,64 (0,9H, t, J = 5,1 Hz), 2,99 (1,6H, s), 2,93 (1,4H, s).

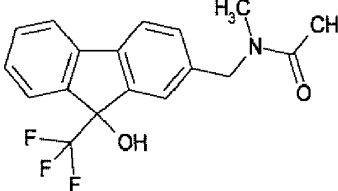
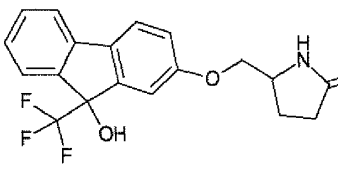
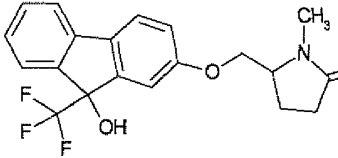
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
410		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,68-7,63 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,46-7,38 (2H, m), 7,33 (1H, br s), 7,16 (2H, s), 6,79 (1H, br s), 4,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,24 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,98-1,90 (2H, m).

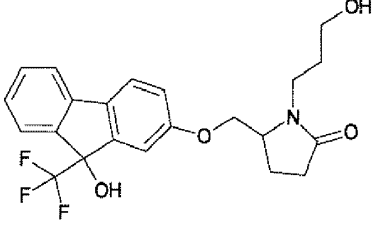
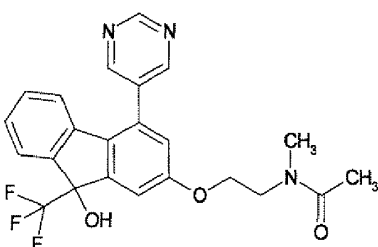
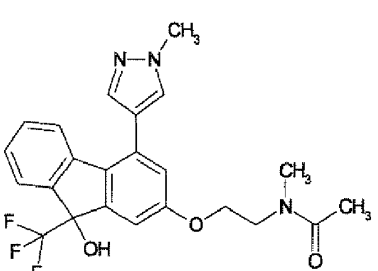
[Tabla 1-60]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
411		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,73-7,67 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,37-7,23 (5H, m), 4,36-4,32 (2H, m), 4,13-4,06 (2H, m), 3,07 (1H, br s), 2,96 (1H, br s).
412		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,63 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,28-7,21 (4H, m), 6,77 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,02 (3H, s), 3,71-3,66 (2H, m), 3,62-3,56 (2H, m), 3,15 (1H, br s), 2,40-2,35 (2H, m), 2,08-1,99 (2H, m).
413		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,72 (2H, m), 7,65-7,56 (2H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (2H, m), 7,24 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,20-7,16 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m), 4,71-4,64 (1H, m), 1,49-1,44 (3H, m).
414		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,93-7,91 (1H, m), 7,83-7,79 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,47-7,45 (1H, m), 7,40-7,33 (2H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 6,20 (1H, br s), 4,10-3,97 (2H, m), 4,04 (3H, s), 3,25-3,18 (2H, m).

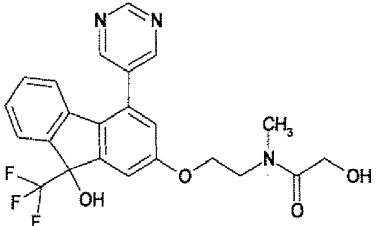
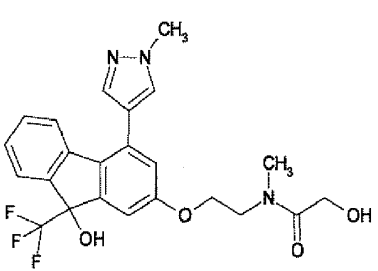
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
415		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,69 (1H, m), 7,65-7,57 (3H, m), 7,55-7,45 (1H, m), 7,39-7,33 (2H, m), 5,84 (1H, br s), 4,50-4,39 (2H, m), 3,36 (1H, br s), 2,01 (3H, s).
416		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,53 (2H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,31-7,24 (2H, m), 6,97 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,20 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,77-3,65 (2H, m), 3,55-3,44 (3H, m), 2,33 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 1,84-1,71 (4H, m).
417		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,76-7,72 (1H, m), 7,65-7,60 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,48-7,43 (1H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,23-7,20 (1H, m), 3,57 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,45 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,09 (3H, s).

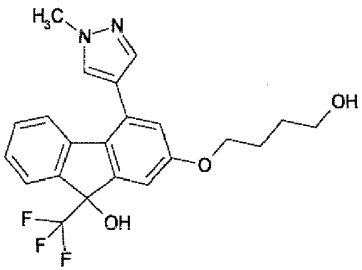
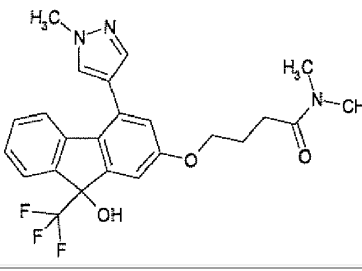
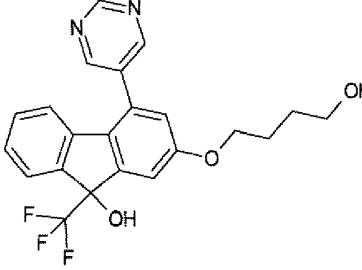
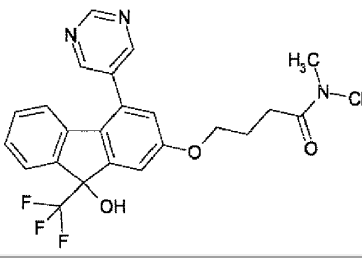
[Tabla 1-61]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
418		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,87-7,79 (2H, m), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53-7,46 (2H, m), 7,40-7,33 (2H, m), 7,30 (0,4H, s), 7,24 (0,6H, s), 4,65 (0,8H, s), 4,59 (0,6H, d, $J = 15,2$ Hz), 4,53 (0,6H, d, $J = 15,0$ Hz), 2,94 (1,8H, s), 2,82 (1,2H, s), 2,09 (1,8H, s), 2,06 (1,2H, s).
419		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 5,99 (1H, br s), 4,11-4,04 (2H, m), 3,90-3,84 (1H, m), 3,69 (1H, s), 2,48-2,29 (3H, m), 1,98-1,87 (1H, m).
420		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 4,17-4,13 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,94-3,88 (1H, m), 3,17-3,07 (1H, m), 2,92 (2H, s), 2,90 (1H, s), 2,60-2,48 (1H, m), 2,43-2,33 (1H, m), 2,31-2,20 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m).

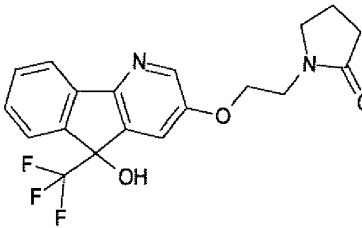
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
421		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 4,18-4,13 (1H, m), 4,07-4,03 (1H, m), 4,01-3,95 (1H, m), 3,73 (1H, br s), 3,61-3,52 (2H, m), 3,51-3,42 (2H, m), 3,31-3,25 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,33-2,23 (1H, m), 2,07-1,98 (1H, m), 1,75-1,52 (2H, m).
422		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 9,38 (0,5H, s), 9,37 (0,5H, s), 8,96 (2H, br s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,32-7,22 (3H, m), 7,07 (1H, dd, J = 4,6, 2,3 Hz), 6,65-6,61 (1H, m), 4,26 (1,0H, t, J = 5,2 Hz), 4,18 (1,0H, t, J = 5,8 Hz), 3,73 (1,0H, t, J = 5,2 Hz), 3,66 (1,0H, t, J = 5,9 Hz), 3,08 (1,5H, s), 2,88 (1,5H, s), 2,09 (1,5H, s), 2,00 (1,5H, s).
423		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,64 (1H, m), 7,55-7,53 (1H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 7,25-7,20 (4H, m), 6,75 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,18-4,13 (2H, m), 4,00 (2,1H, s), 3,99 (0,9H, s), 3,79-3,62 (3H, m), 3,16 (2,1H, s), 2,98 (0,9H, s), 2,16 (0,9H, s), 2,07 (2,1H, s).

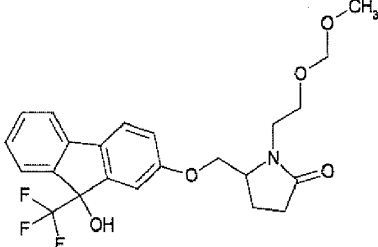
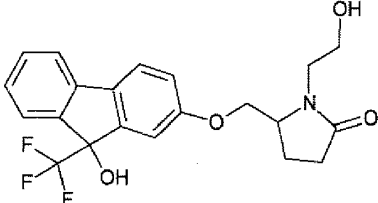
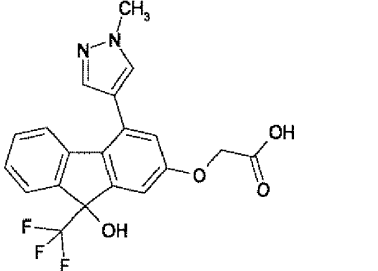
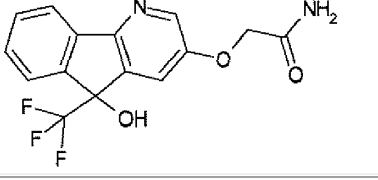
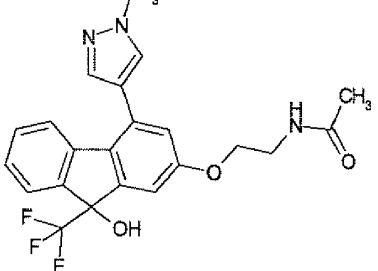
[Tabla 1-62]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
424		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 9,38 (0,4H, s), 9,37 (0,5H, s), 8,96 (2H, br s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,32-7,22 (3H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 7,1, 3,4 Hz), 4,53 (0,4H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (0,5H, t, J = 5,4 Hz), 4,28-4,19 (3H, m), 4,08 (1H, d, J = 5,8 Hz), 3,72 (1,1H, t, J = 5,8 Hz), 3,66 (0,9H, t, J = 5,2 Hz), 2,99 (1,7H, s), 2,94 (1,4H, s).
425		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,64-7,58 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,31-7,22 (4H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,52 (0,4H, t, J = 5,6 Hz), 4,48 (0,6H, t, J = 5,4 Hz), 4,23-4,14 (3,0H, m), 4,09 (1,0H, d, J = 5,3 Hz), 3,95 (3H, s), 3,70 (1,1H, t, J = 5,7 Hz), 3,64 (0,9H, t, J = 5,2 Hz), 2,99 (1,6H, s), 2,93 (1,4H, s).

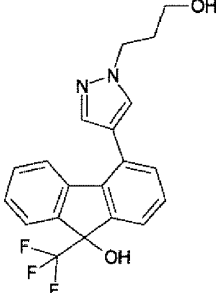
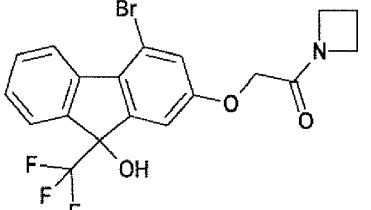
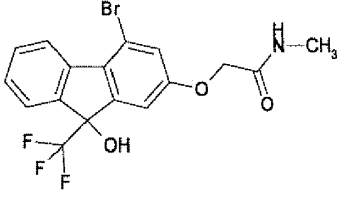
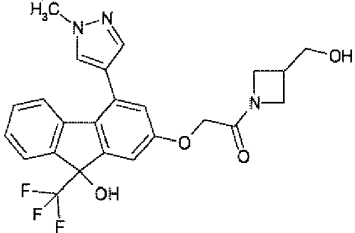
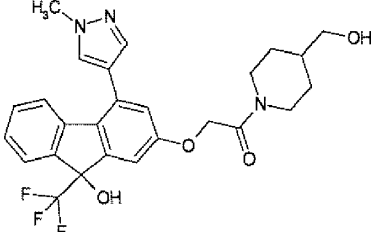
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
426		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,66-7,53 (3H, m), 7,31-7,21 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,14-7,12 (1H, m), 6,81 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,46 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,05 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,49-3,43 (2H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,62-1,54 (2H, m).
427		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,62-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,29-7,23 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,15-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,95 (3H, s), 2,97 (3H, s), 2,83 (3H, s), 2,47 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,99-1,92 (2H, m).
428		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,37 (1H, s), 8,96 (2H, br s), 7,65-7,61 (1H, m), 7,38-7,35 (1H, m), 7,30-7,21 (3H, m), 7,03 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 4,46 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,47 (2H, dt, $J = 6,5, 5,2$ Hz), 1,82-1,75 (2H, m), 1,63-1,54 (2H, m).
429		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,37 (1H, s), 8,96 (2H, br s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,38 (1H, s), 7,31-7,22 (3H, m), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,61 (1H, dd, $J = 6,7, 0,9$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,97 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,47 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,01-1,94 (2H, m).

[Tabla 1-63]

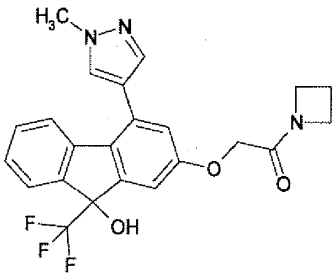
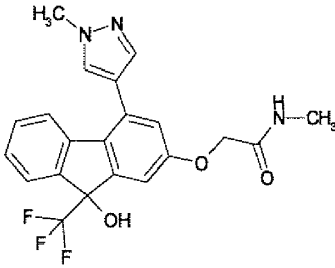
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
430		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,36 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,81-7,78 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,60-7,54 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,48-7,44 (1H, m), 4,25 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,59 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,48 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,22 (2H, t, $J = 8,1$ Hz), 1,97-1,88 (2H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
431		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,65 (1H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 4,57-4,52 (2H, m), 4,24-4,05 (3H, m), 3,84-3,77 (1H, m), 3,70-3,65 (2H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 3,31 (1,5H, s), 3,29 (1,5H, s), 3,04 (0,5H, s), 3,00 (0,5H, s), 2,64-2,53 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 2,32-2,21 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m).
432		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz), 4,21-4,13 (1H, m), 4,10-4,03 (2H, m), 3,84-3,67 (2H, m), 3,66-3,57 (1H, m), 3,49-3,42 (1H, m), 3,28 (1H, d, $J = 23,9$ Hz), 3,23-3,15 (1H, m), 2,65-2,54 (1H, m), 2,47-2,38 (1H, m), 2,37-2,26 (1H, m), 2,08-1,98 (1H, m).
433		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 13,07 (1H, br s), 7,97 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,30-7,23 (4H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 6,80 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,77 (2H, s), 3,96 (3H, s).
434		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,37 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,72-7,67 (2H, m), 7,61-7,59 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,49-7,44 (2H, m), 4,62 (2H, s).
435		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59 (0,2H, s), 7,56 (0,8H, s), 7,51 (0,2H, s), 7,50 (0,8H, s), 7,28-7,22 (4H, m), 6,77 (0,8H, d, $J = 2,6$ Hz), 6,76 (0,2H, d, $J = 2,6$ Hz), 5,95 (1H, br s), 4,12-4,08 (2H, m), 4,02 (0,6H, s), 4,02 (2,4H, s), 3,70-3,65 (2H, m), 2,02 (0,6H, s), 2,02 (2,4H, s).

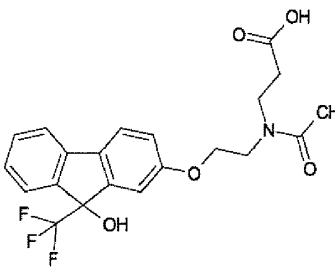
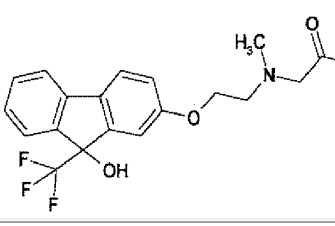
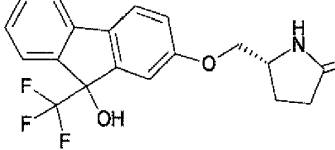
[Tabla 1-64]

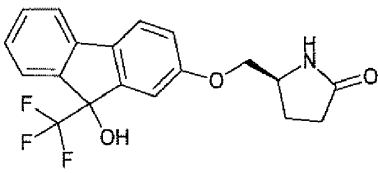
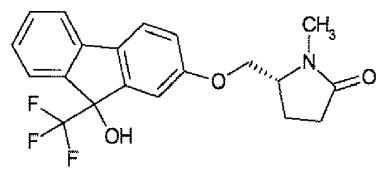
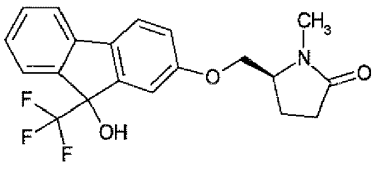
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
436		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,73-7,68 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,36-7,22 (5H, m), 4,37 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,34 (1H, br s), 2,59 (1H, br s), 2,16-2,10 (2H, m).
437		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68-7,64 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22-7,20 (1H, m), 4,71 (2H, s), 4,28-4,22 (2H, m), 3,95-3,89 (2H, m), 2,30-2,22 (2H, m).
438		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,19-8,14 (1H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,33-7,30 (2H, m), 4,58 (2H, s), 2,67 (3H, d, J = 4,6 Hz).
439		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,97 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,31-7,24 (4H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,83-4,78 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,29-4,20 (1H, m), 4,01-3,87 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,67-3,61 (1H, m), 3,55-3,50 (2H, m), 2,74-2,65 (1H, m).
440		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,95 (1H, s), 7,61-7,58 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,31-7,22 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,14-7,12 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,96-4,81 (2H, m), 4,53-4,49 (1H, m), 4,37-4,30 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,91-3,83 (1H, m), 3,27-3,22 (2H, m), 3,06-2,96 (1H, m), 2,63-2,53 (1H, m), 1,76-1,57 (3H, m), 1,20-1,06 (1H, m), 1,01-0,88 (1H, m).



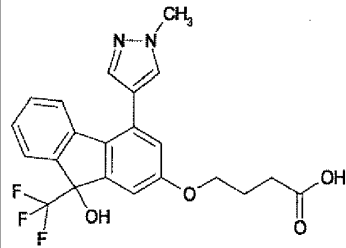
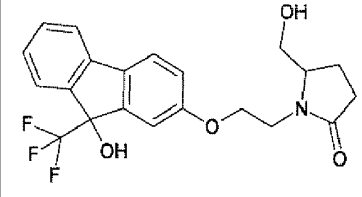
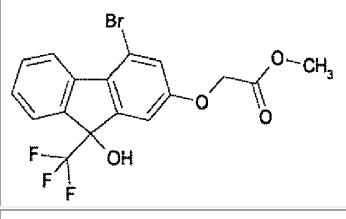
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
441		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,32-7,24 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 6,81 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,65 (2H, s), 4,25 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,91 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,28-2,20 (2H, m).
442		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,16-8,11 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 7,31-7,24 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,24-7,22 (1H, m), 6,85 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,54 (2H, s), 3,96 (3H, s), 2,67 (3H, d, $J = 4,6$ Hz).

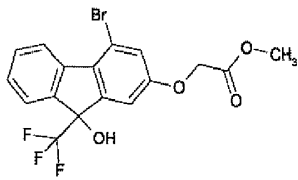
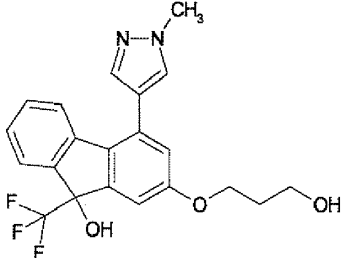
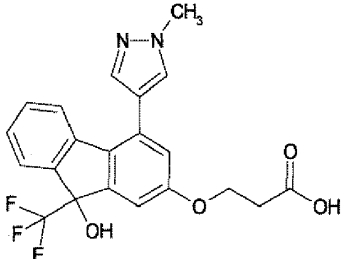
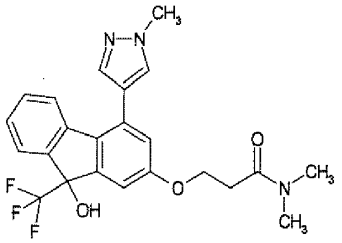
[Tabla 1-65]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
443		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,26 (1H, br s), 7,18-7,15 (1H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 4,19 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,11 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,74 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,66-3,61 (2H, m), 3,54-3,49 (1H, m), 2,60 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,50-2,45 (1H, m), 2,08 (1,5H, s), 2,06 (1,5H, s).
444		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,18-7,16 (1H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,32 (2H, s), 3,01 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,46 (3H, s).
445		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,54 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 6,00 (1H, br s), 4,11-4,03 (2H, m), 3,89-3,84 (1H, m), 3,39 (0,5H, br s), 3,35 (0,5H, br s), 2,46-2,28 (3H, m), 1,98-1,85 (1H, m).

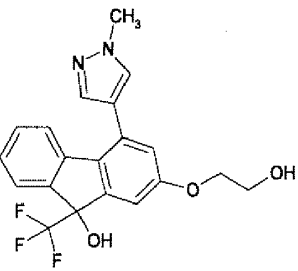
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
446		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24-7,22 (1H, m), 6,99-6,94 (1H, m), 6,00 (1H, br s), 4,10-4,03 (2H, m), 3,89-3,83 (1H, m), 3,40-3,34 (1H, m), 2,47-2,28 (3H, m), 1,97-1,85 (1H, m).
447		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 4,17-4,12 (1H, m), 4,07-4,01 (1H, m), 3,94-3,87 (1H, m), 3,16 (0,5H, s), 3,12 (0,5H, s), 2,91 (1,5H, s), 2,90 (1,5H, s), 2,59-2,48 (1H, m), 2,42-2,33 (1H, m), 2,31-2,20 (1H, m), 2,03-1,93 (1H, m).
448		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25-7,23 (1H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 4,18-4,13 (1H, m), 4,07-4,02 (1H, m), 3,94-3,88 (1H, m), 3,06 (0,5H, s), 3,04 (0,5H, s), 2,92 (1,5H, s), 2,91 (1,5H, s), 2,60-2,49 (1H, m), 2,43-2,33 (1H, m), 2,31-2,21 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m).

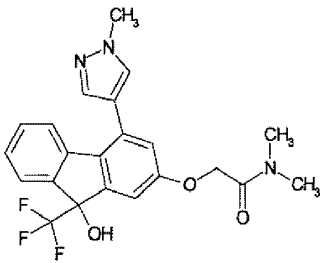
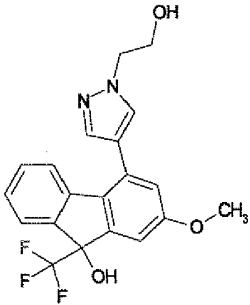
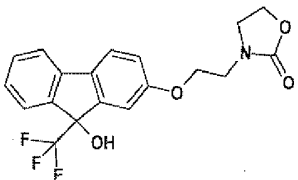
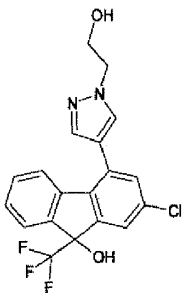
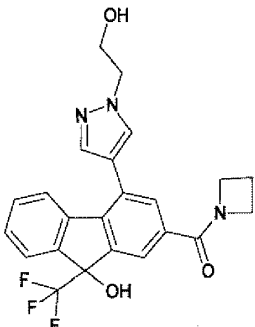
[Tabla 1-66]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
449		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,16 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 7,61-7,58 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,31-7,22 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,15-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 2,40 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,00-1,92 (2H, m).
450		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,74 (2H, m), 7,60-7,57 (1H, m), 7,48-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,25-7,24 (1H, m), 7,16-7,14 (1H, m), 7,10-7,06 (1H, m), 4,86 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,20-4,07 (2H, m), 3,87-3,79 (1H, m), 3,76-3,68 (1H, m), 3,65-3,59 (1H, m), 3,50-3,36 (2H, m), 2,34-2,23 (1H, m), 2,20-2,11 (1H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,84-1,74 (1H, m).
451 (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,39 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,70-7,67 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 7,16 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,68 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,77 (1H, s).
	enantiómero de Compuesto n° 452	

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
452 (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,41-8,38 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,69 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,73 (1H, s).
	enantiómero de Compuesto n° 451	
453		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,64-7,58 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,29-7,21 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,16-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,57 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,57 (2H, dt, $J = 6,6, 5,3$ Hz), 1,93-1,84 (2H, m).
454		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,41 (1H, br s), 7,99 (1H, s), 7,63-7,57 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,31-7,23 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,15-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,25 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,96 (3H, s), 2,73 (2H, t, $J = 6,0$ Hz).
455		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,63-7,56 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,29-7,22 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,14-7,11 (1H, m), 6,80 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,26 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,01 (3H, s), 2,86-2,79 (2H, m), 2,85 (3H, s).

[Tabla 1-67]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
456		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,31-7,22 (4H, m), 7,16-7,14 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,90 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,73 (2H, dt, $J = 5,6, 4,9$ Hz).

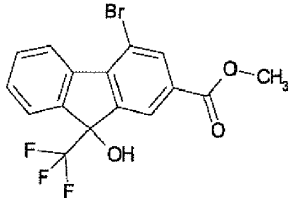
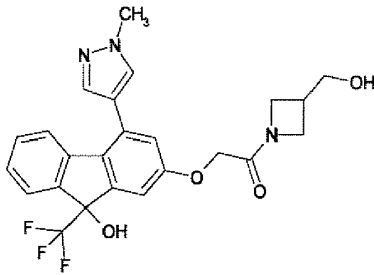
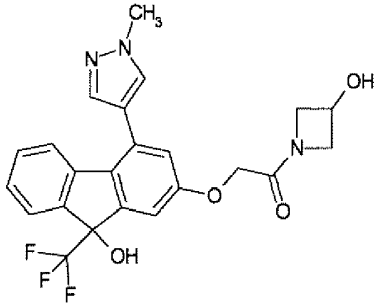
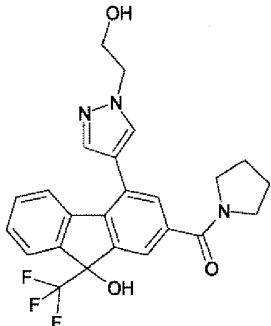
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
457		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,95-7,94 (1H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,30-7,21 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,14-7,12 (1H, m), 6,81 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,89 (2H, br s), 3,95 (3H, s), 3,00 (3H, s), 2,85 (3H, s).
458		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,33-7,22 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,25 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,85-3,80 (2H, m), 3,84 (3H, s).
459		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,74 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,30-4,24 (2H, m), 4,19 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,70-3,65 (2H, m), 3,57 (2H, t, $J = 5,3$ Hz).
460		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,68 (1H, m), 7,67-7,65 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,35-7,26 (4H, m), 4,37-4,34 (2H, m), 4,13-4,08 (2H, m), 3,03 (1H, s), 2,89 (1H, t, $J = 5,9$ Hz).
461		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,78-7,74 (2H, m), 7,47-7,44 (1H, m), 7,41-7,33 (4H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 4,96 (1H, br s), 4,38-4,24 (4H, m), 4,18-4,10 (2H, m), 4,08-4,03 (2H, m), 3,47 (1H, br s), 2,37-2,28 (2H, m).



Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
467		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,64-7,59 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,41 (1H, br s), 7,30-7,25 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,23-7,20 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,50 (2H, s), 3,96 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
468		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,75 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,39-3,30 (4H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 2,29-2,21 (2H, m).
469		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,18-7,15 (1H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 6,38 (1H, s), 4,15-4,09 (2H, m), 3,50-3,41 (4H, m), 3,26-3,20 (2H, m).

[Tabla 1-69]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
470		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78-7,73 (2H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,33-7,27 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,19-7,17 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 4,21-4,14 (4H, m), 3,66-3,56 (2H, m), 3,45 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 1,97-1,90 (2H, m).
471		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,67-7,63 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,28-7,21 (4H, m), 6,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,01 (3H, s), 3,81-3,68 (2H, m), 3,26 (3H, br s), 3,14 (1H, s), 1,28 (9H, s).
472		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,54 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,18-8,16 (1H, m), 7,79-7,76 (1H, m), 7,70-7,65 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 3,92 (3H, s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
473		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,30-8,29 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 3,95 (3H, s), 2,84 (1H, s).
(forma ópticamente activa)		
474		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,32-7,24 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,82-4,79 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,28-4,22 (1H, m), 4,01-3,87 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,64 (1H, dd, J = 9,5, 5,3 Hz), 3,54-3,49 (2H, m), 2,74-2,66 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		
475		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,62-7,58 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,30-7,24 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,76 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,69 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,65 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,54-4,39 (2H, m), 4,15-4,08 (1H, m), 4,00-3,94 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,67-3,62 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		
476		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,80-7,76 (1H, m), 7,72-7,70 (1H, m), 7,38-7,32 (3H, m), 7,27-7,22 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,06 (1H, s), 5,42 (1H, br s), 4,22-4,18 (2H, m), 4,02-3,98 (2H, m), 3,96 (1H, br s), 3,64-3,58 (2H, m), 3,47-3,40 (2H, m), 2,02-1,85 (4H, m).

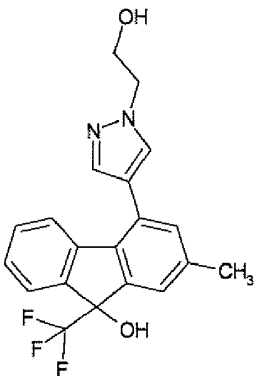
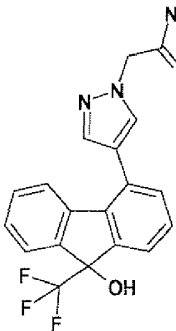
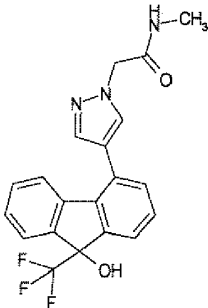
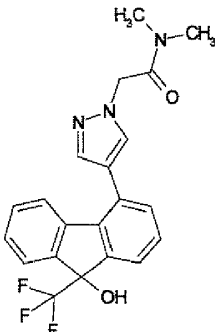
[Tabla 1-70]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
477		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,62-7,59 (2H, m), 7,41 (1H, br s), 7,34-7,30 (1H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 7,22-7,20 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,98 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,51 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,83 (2H, dt, J = 5,6, 5,2 Hz).
(forma ópticamente activa)		
478		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,17 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,67-7,64 (1H, m), 7,56-7,51 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,17-7,15 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,01-1,92 (2H, m).
479		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,56-7,52 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,42 (1H, br s), 7,16 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,39 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,99-1,93 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		
480		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,23-8,20 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,21-7,19 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,68 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,78 (1H, s).
481		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,23-8,20 (1H, m), 7,70-7,67 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,21-7,20 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 4,69 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,75 (1H, s).
(forma ópticamente activa)		
482		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,61-7,56 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,28-7,19 (3H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,82 (2H, t, J = 5,6 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,00-1,93 (2H, m).







Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
492		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, s), 7,64-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,44-7,41 (1H, m), 7,36-7,25 (3H, m), 7,14 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,95 (1H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,25 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,83 (2H, dt, $J = 5,7, 5,1$ Hz), 2,39 (3H, s).
493		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,77 (1H, s), 7,73-7,69 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,38-7,25 (5H, m), 6,42 (1H, br s), 5,52 (1H, br s), 4,92 (2H, s), 2,79 (1H, br s).
494		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,76 (1H, s), 7,73-7,70 (2H, m), 7,61 (1H, s), 7,39-7,25 (5H, m), 6,42 (1H, br s), 4,90 (2H, s), 2,89 (3H, d, $J = 4,9$ Hz), 2,84 (1H, br s).
495		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,45-7,42 (1H, m), 7,35-7,27 (4H, m), 5,09 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 5,03 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 3,14 (3H, s), 3,03 (3H, s), 2,99 (1H, br s).

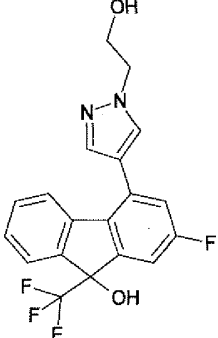
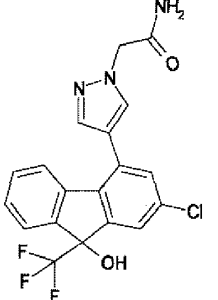
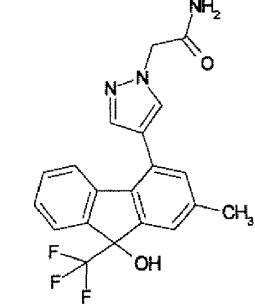
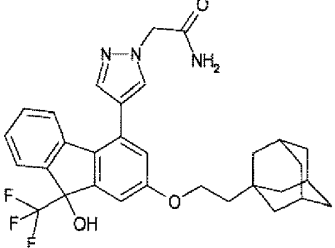
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
496		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,28-7,23 (3H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,66 (2H, s), 4,25 (4H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,91 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,82 (2H, dt, $J = 5,7, 5,2$ Hz), 2,28-2,21 (2H, m).
497		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,61-7,58 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,28-7,24 (3H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 5,77 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,98 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,72-4,64 (2H, m), 4,52-4,40 (2H, m), 4,25 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,14-4,08 (1H, m), 4,00-3,94 (1H, m), 3,82 (2H, dt, $J = 5,5, 5,2$ Hz), 3,67-3,61 (1H, m).

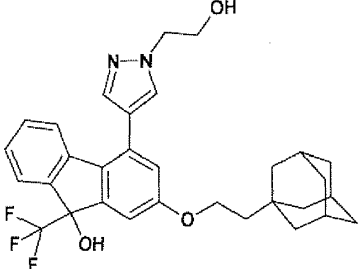
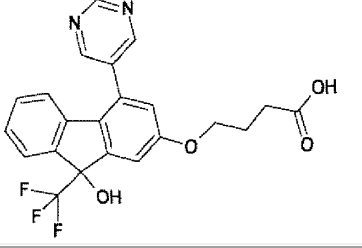
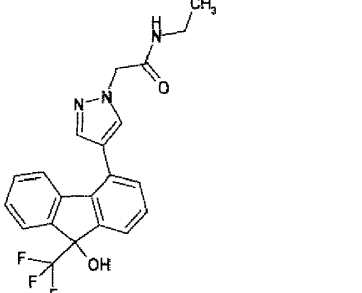
[Tabla 1-73]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
498		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,83 (2H, br s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,29-7,12 (5H, m), 6,84 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,06 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,40 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,00-1,92 (2H, m).
499		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,64 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,25-7,20 (4H, m), 6,78-6,76 (1H, m), 4,25-4,11 (2H, m), 4,06-3,89 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,68-3,52 (2H, m), 3,10 (3H, s), 2,11 (3H, s).

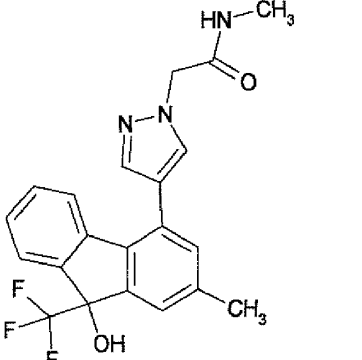
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
500		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,65 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,25-7,21 (4H, m), 6,79-6,76 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 20,9, 4,2$ Hz), 4,21-4,12 (1H, m), 4,06-3,89 (2H, m), 3,99 (3H, s), 3,69-3,53 (2H, m), 3,11 (3H, s), 2,12 (3H, s).
501		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,68-7,64 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,25-7,22 (4H, m), 6,78-6,75 (1H, m), 4,43 (1H, br s), 4,26-4,21 (2H, m), 4,02-3,99 (3H, m), 3,87-3,77 (2H, m), 3,37-3,21 (3H, m), 1,58-1,56 (6H, m).
502		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,09 (1H, br s), 7,87-7,84 (1H, m), 7,72 (1H, br s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,35-7,29 (2H, m), 7,23-7,21 (1H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 4,22-4,16 (2H, m), 3,61-3,56 (2H, m), 3,51-3,45 (2H, m), 2,27-2,20 (2H, m), 1,98-1,89 (2H, m).
503		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,82 (2H, br s), 7,63 (1H, br s), 7,61-7,58 (1H, m), 7,41 (1H, br s), 7,28-7,16 (5H, m), 6,86 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,51 (2H, s).
504		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,26 (1H, br s), 7,99-7,96 (1H, m), 7,62-7,57 (2H, m), 7,29-7,20 (4H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 6,83-6,80 (1H, m), 4,05 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,95 (3H, s), 2,39 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,00-1,92 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		

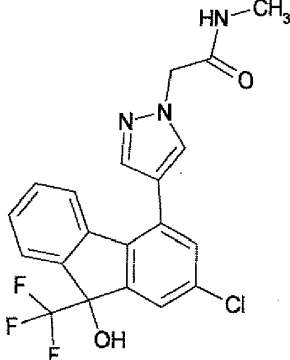
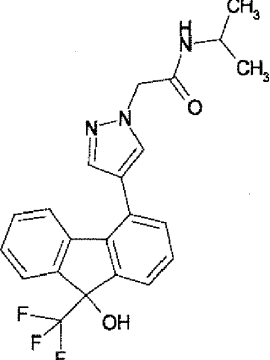
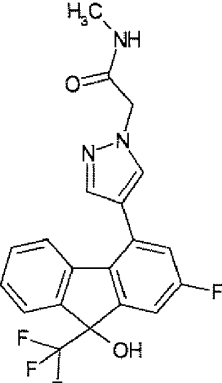
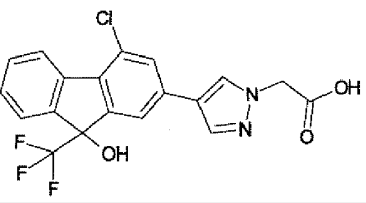
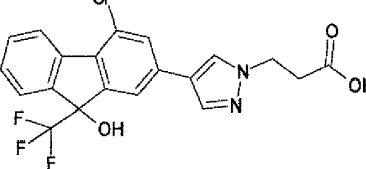
[Tabla 1-74]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
505		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,02 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,41-7,36 (3H, m), 7,35-7,27 (2H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 4,99-4,95 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,84-3,78 (2H, m).
506		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,76-7,73 (1H, m), 7,72-7,67 (2H, m), 7,66-7,63 (1H, m), 7,36-7,22 (4H, m), 6,38 (1H, s), 5,57 (1H, s), 4,93-4,88 (2H, m), 2,98 (1H, br s).
507		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,74-7,73 (1H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,61-7,61 (1H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,32-7,19 (3H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 6,41 (1H, br s), 5,58 (1H, br s), 4,90-4,88 (2H, m), 2,97 (1H, br s), 2,45-2,42 (3H, m).
508		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,97 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,60-7,55 (1H, m), 7,57 (1H, br s), 7,42-7,37 (1H, m), 7,32 (1H, br s), 7,27-7,22 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,14-7,11 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,87 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,97-1,91 (3H, m), 1,72-1,53 (14H, m).

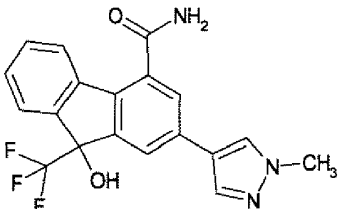
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
509		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,60-7,57 (1H, m), 7,32-7,22 (3H, m), 7,20 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,97 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,84-3,80 (2H, m), 1,97-1,91 (3H, m), 1,71-1,52 (14H, m).
510		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,37 (1H, s), 8,95 (2H, br s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,37 (1H, br s), 7,31-7,21 (3H, m), 7,04-7,04 (1H, m), 6,61 (1H, dd, J = 6,7, 1,0 Hz), 4,11 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,01-1,95 (2H, m).
511		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,20-8,16 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,66-7,60 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,46-7,43 (1H, m), 7,42-7,27 (4H, m), 7,22 (1H, s), 4,87 (2H, s), 3,20-3,13 (2H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz).

[Tabla 1-75]

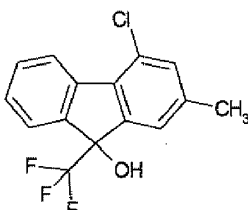
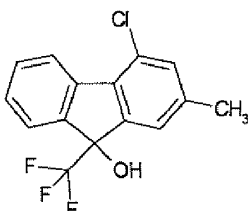
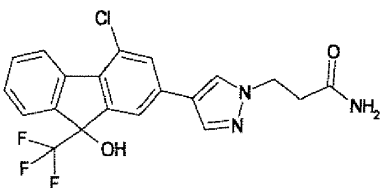
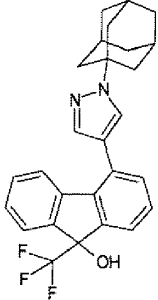
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
512		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13-8,08 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,64-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,34-7,25 (2H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 4,90-4,86 (2H, m), 2,70-2,67 (3H, m), 2,41-2,37 (3H, m).

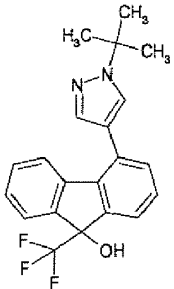
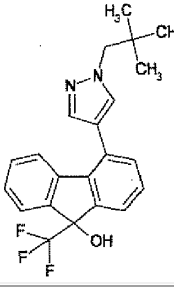
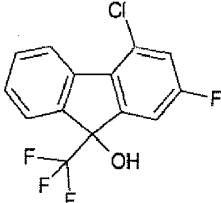
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
513		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13-8,07 (1H, m), 8,06 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,68-7,64 (1H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,45-7,43 (1H, m), 7,42-7,31 (3H, m), 4,91-4,87 (2H, m), 2,70-2,66 (3H, m).
514		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,12-8,08 (1H, m), 7,95 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,66-7,60 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,46-7,26 (5H, m), 7,22 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,93-3,85 (1H, m), 1,11 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).
515		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13-8,08 (1H, m), 8,04 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 7,37-7,29 (2H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 9,9, 2,4$ Hz), 4,89 (2H, s), 2,68 (3H, d, $J = 4,4$ Hz).
516		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,18 (1H, br s), 8,40 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,10 (1H, s), 7,84 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,80-7,78 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 5,00 (2H, s).
517		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,42 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,80-7,78 (1H, m), 7,72-7,69 (1H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,45 (1H, s), 4,35 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,86 (2H, t, $J = 6,8$ Hz).



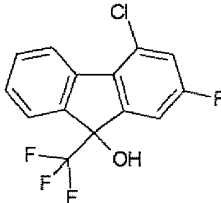
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
518		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, s), 8,15 (1H, br s), 7,98 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,84-7,81 (1H, m), 7,75 (1H, br s), 7,69 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,31 (1H, s), 3,89 (3H, s).

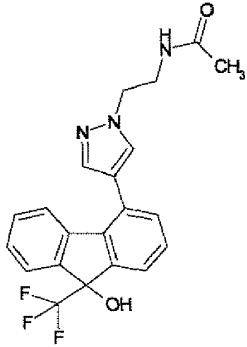
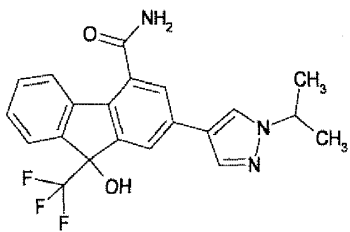
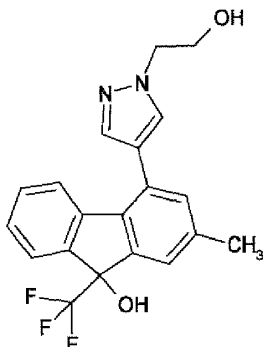
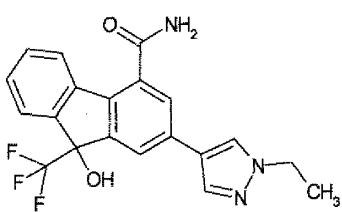
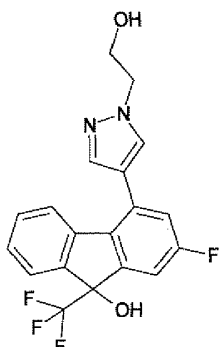
[Tabla 1-76]

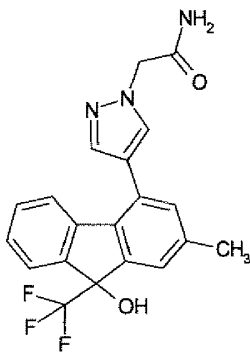
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
519		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,27 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,53-7,47 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,26-7,25 (1H, m), 2,76 (1H, s), 2,41 (3H, s).
520		$^1\text{H-NMR}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,28 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72-7,68 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,27-7,25 (1H, m), 2,69 (1H, s), 2,41 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
521		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,34 (1H, s), 8,22 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,79-7,76 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 7,60-7,55 (1H, m), 7,49-7,43 (1H, m), 7,44 (1H, s), 7,42 (1H, br s), 6,91 (1H, br s), 4,33 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,67 (2H, t, J = 6,9 Hz).
522		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,66 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,36-7,22 (5H, m), 3,06 (1H, br s), 2,30-2,25 (3H, m), 2,24-2,22 (6H, m), 1,82-1,78 (6H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
523		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,66 (2H, m), 7,64 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,53-7,50 (1H, m), 7,36-7,22 (5H, m), 3,06-3,00 (1H, br m), 1,67 (9H, s).
524		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,67 (2H, m), 7,51-7,49 (1H, m), 7,47 (1H, s), 7,36-7,19 (5H, m), 3,99 (2H, s), 3,10 (1H, s), 1,04 (9H, br s).
525		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,30-8,26 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,56-7,50 (1H, m), 7,44-7,35 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 2,83-2,81 (1H, m).

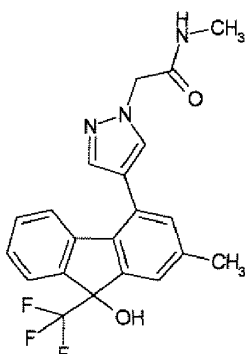
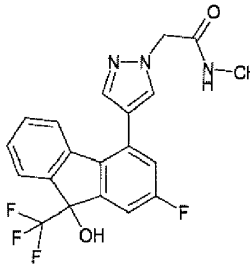
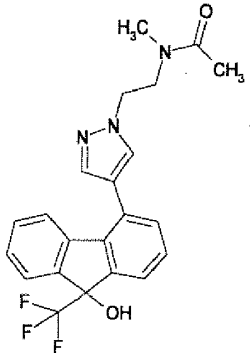
[Tabla 1-77]

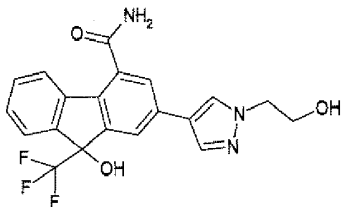
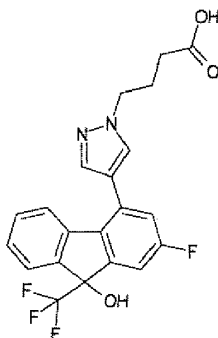
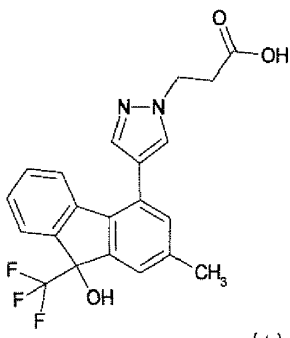
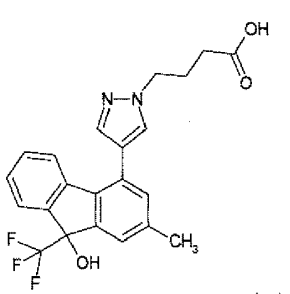
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
526		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,27 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,73-7,70 (1H, m), 7,55-7,50 (1H, m), 7,43-7,35 (2H, m), 7,20 (1H, dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 2,76 (1H, s).
(forma ópticamente activa)	(+)	

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
527		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,74-7,69 (2H, m), 7,51 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,36-7,28 (2H, m), 7,24-7,21 (3H, m), 6,11 (1H, br s), 4,30 (2H, dd, $J = 6,2, 4,9$ Hz), 3,77-3,72 (2H, m), 3,54 (1H, br s), 1,98 (3H, s).
528		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,42 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 8,14 (1H, br s), 7,98 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,93-7,90 (1H, m), 7,87-7,85 (1H, m), 7,75 (1H, br s), 7,72 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,31 (1H, s), 4,58-4,48 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,46 (3H, s).
529		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,63-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,44-7,41 (1H, m), 7,36-7,33 (1H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,25 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,82 (2H, dt, $J = 5,3, 5,6$ Hz), 2,38 (3H, s).
530		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,38 (1H, s), 8,15 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,85-7,83 (1H, m), 7,75 (1H, br s), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,66-7,64 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,31 (1H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).
531		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,66-7,63 (1H, m), 7,42-7,38 (3H, m), 7,36-7,29 (2H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 10,0, 2,6$ Hz), 4,99 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,26 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,82 (2H, dt, $J = 5,6, 5,3$ Hz).

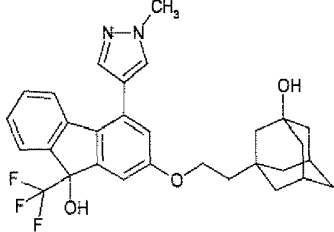
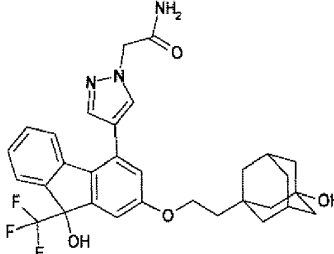
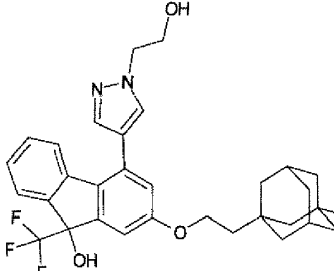
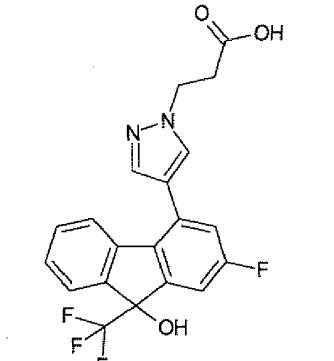
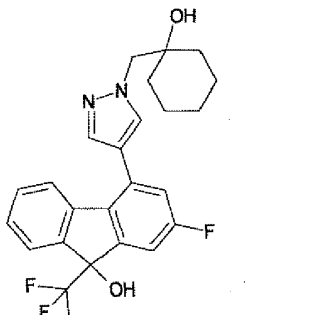
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
532		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,94 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,64-7,59 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,57 (1H, br s), 7,46-7,43 (2H, m), 7,32-7,24 (2H, m), 7,32 (1H, br s), 7,17 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J = 1,5, 0,9 Hz), 4,88 (2H, s), 2,40 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		

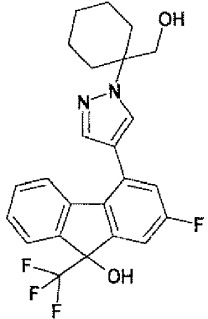
[Tabla 1-78]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
533		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,12-8,06 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,64-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,45-7,39 (2H, m), 7,33-7,25 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 0,7 Hz), 4,88 (2H, s), 2,68 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,39 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
534		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,74 (1H, s), 7,72-7,68 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,46-7,40 (1H, m), 7,34-7,19 (3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,40 (1H, s), 4,88 (2H, s), 3,06 (1H, s), 2,88 (3H, br s).
(forma ópticamente activa)		
535		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,75-7,69 (2H, m), 7,62 (0,2H, s), 7,56 (0,8H, s), 7,45 (0,2H, s), 7,41 (0,8H, s), 7,36-7,20 (5H, m), 4,39-4,32 (2H, m), 3,87-3,79 (2H, m), 2,96 (0,8H, s), 2,82 (2,2H, s), 2,04 (2,2H, s), 1,83 (0,8H, s).

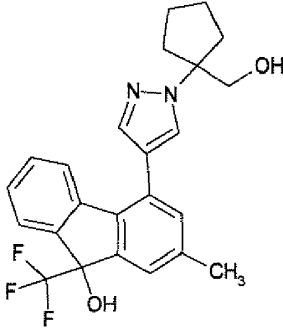
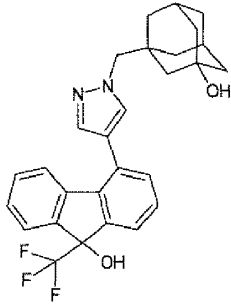
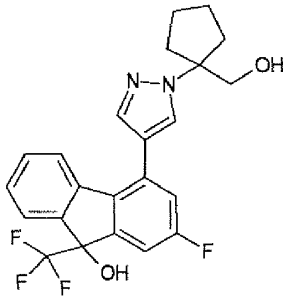
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
536		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,33-8,31 (1H, m), 8,16 (1H, br s), 8,01-7,99 (1H, m), 7,94-7,90 (1H, m), 7,86-7,83 (1H, m), 7,76 (1H, br s), 7,72-7,69 (1H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,50-7,44 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,33 (1H, br s), 4,95 (1H, br s), 4,21-4,16 (2H, m), 3,82-3,76 (2H, m).
537	(forma ópticamente activa) 	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,67 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42-7,38 (1H, m), 7,30-7,19 (3H, m), 6,98 (1H, dd, $J = 9,4, 2,5$ Hz), 4,30 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,42 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,27-2,20 (2H, m).
538	(forma ópticamente activa)  (+)	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,63 (1H, m), 7,58-7,54 (2H, m), 7,52-7,49 (1H, m), 7,25-7,14 (3H, m), 7,07-7,05 (1H, m), 4,48 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,00 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 2,41 (3H, s).
539	(forma ópticamente activa)  (+)	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,65 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,52-7,49 (2H, m), 7,29-7,20 (3H, m), 7,09-7,07 (1H, m), 4,31 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,45-2,39 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,28-2,20 (2H, m).

[Tabla 1-79]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
540		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,62 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,61-7,58 (1H, m), 7,29-7,23 (3H, m), 7,21 (1H, s), 7,14-7,11 (1H, m), 6,83 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,35 (1H, s), 4,09 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 2,13-2,07 (2H, m), 1,61 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,57-1,43 (12H, m).
(forma ópticamente activa)		
541		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,60-7,56 (2H, m), 7,41-7,38 (1H, m), 7,32 (1H, br s), 7,26-7,22 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,13-7,12 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,87 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,57 (1H, s), 2,12-2,07 (2H, m), 1,61 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,56-1,42 (12H, m).
(forma ópticamente activa)		
542		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,28-7,22 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 6,83 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,36 (1H, s), 4,25 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,82 (2H, dt, $J = 5,3, 5,7$ Hz), 2,12-2,07 (2H, m), 1,60 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,56-1,42 (13H, m).
(forma ópticamente activa)		
543		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,06 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,43-7,38 (1H, m), 7,36-7,28 (4H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 10,0, 2,6$ Hz), 4,43 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,91 (2H, t, $J = 6,6$ Hz).
(forma ópticamente activa)		
544		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,67 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,42-7,38 (1H, m), 7,31-7,20 (3H, m), 7,00 (1H, dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz), 4,17 (2H, s), 3,47 (1H, br s), 2,98 (1H, br s), 1,74-1,25 (10H, m).
(forma ópticamente activa)		

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
545		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,05 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,67-7,63 (2H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 7,35-7,30 (3H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 4,47-4,43 (1H, m), 4,17-4,09 (1H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 3,09-3,02 (1H, m), 2,04-1,71 (6H, m), 1,45-1,22 (3H, m).
(forma ópticamente activa)		

[Tabla 1-80]

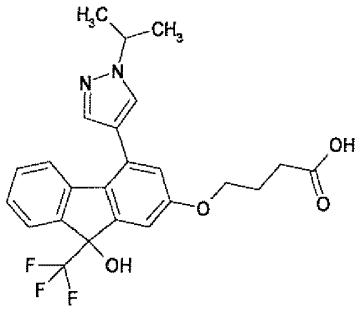
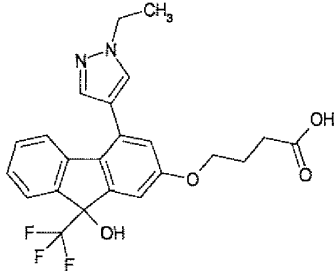
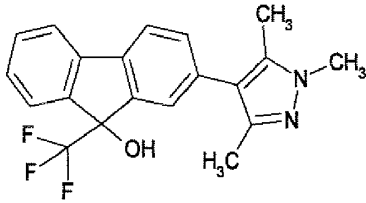
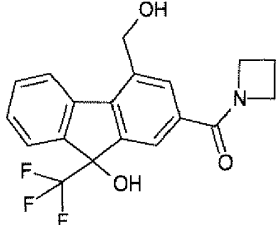
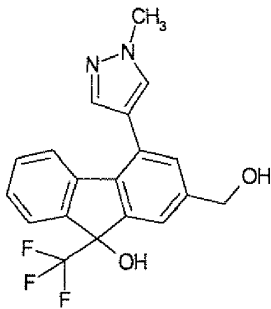
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
546		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,99 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,64-7,58 (1H, m), 7,60 (1H, s), 7,43-7,40 (1H, m), 7,32-7,23 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,14-7,13 (1H, m), 4,70-4,65 (1H, m), 4,57-4,50 (1H, m), 3,51-3,37 (2H, m), 2,48-2,39 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,21-2,03 (2H, m), 1,99-1,89 (1H, m), 1,88-1,78 (1H, m), 1,74-1,63 (1H, m), 1,57-1,47 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		
547		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,87 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,67-7,60 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,41-7,22 (6H, m), 4,47 (1H, s), 3,96 (2H, s), 2,16-2,12 (2H, m), 1,60-1,42 (12H, m).
548		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,09 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,41-7,37 (2H, m), 7,36-7,27 (3H, m), 7,20 (1H, dd, J = 10,0, 2,5 Hz), 4,71-4,66 (1H, m), 4,58-4,51 (1H, m), 3,51-3,38 (2H, m), 2,48-2,37 (1H, m), 2,21-2,04 (2H, m), 1,99-1,89 (1H, m), 1,88-1,78 (1H, m), 1,74-1,63 (1H, m), 1,57-1,47 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
549		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,43 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 7,36-7,31 (2H, m), 7,27-7,24 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 9,9, 2,6 Hz), 5,00-4,94 (1H, m), 3,28-3,19 (1H, m), 2,27-2,05 (3H, m), 1,94-1,74 (3H, m).
(forma ópticamente activa)		
550		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,17 (1H, br s), 7,97 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,45-7,43 (1H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 7,26-7,22 (1H, m), 7,17 (1H, s), 7,14-7,12 (1H, m), 5,06 (2H, s), 2,39 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
551		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 13,22 (1H, br s), 8,07 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,43-7,38 (3H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,30-7,25 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 9,9, 2,4 Hz), 5,07 (2H, s).
(forma ópticamente activa)		

[Tabla 1-81]

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
552		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (1H, m), 7,43 (1H, s), 7,30 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,25-7,14 (3H, m), 7,12-7,09 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,05-3,93 (2H, m), 3,90 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,88-1,73 (4H, m).
(forma ópticamente activa)		

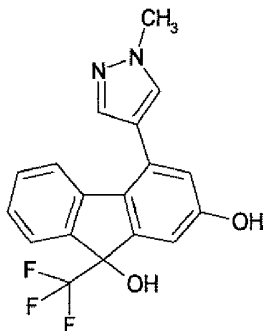
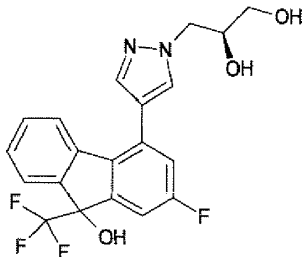


Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
553  (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO)-D <sub>6</sub> $\delta$ : 12,17 (1H, br s), 8,05 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,61-7,58 (1H, m), 7,31-7,19 (4H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,64-4,57 (1H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,41 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,01-1,94 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,51 (3H, d, J = 6,5 Hz).
554  (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 12,16 (1H, br s), 8,02 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,61-7,58 (1H, m), 7,30-7,20 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,00-1,93 (2H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,3 Hz).
555		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 7,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,53-7,47 (2H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,28 (1H, s), 3,72 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,17 (3H, s).
556		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 7,87-7,84 (1H, m), 7,83-7,82 (1H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,72-7,67 (1H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,35 (1H, s), 5,56 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-4,85 (2H, m), 4,39-4,24 (2H, m), 4,16-3,99 (2H, m), 2,34-2,25 (2H, m).
557		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 7,95 (1H, s), 7,66-7,56 (3H, m), 7,35-7,28 (3H, m), 7,22-7,18 (2H, m), 5,35 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,96 (3H, s).

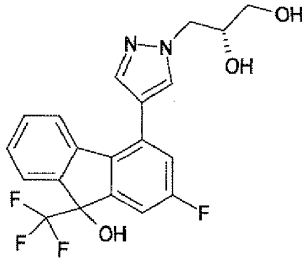
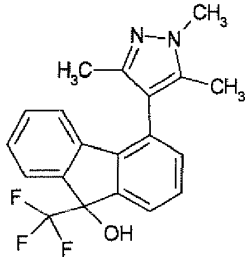
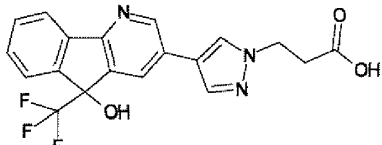
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
558		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,25 (1H, br s), 7,94 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,57-7,54 (1H, m), 7,27-7,15 (4H, m), 7,11 (1H, s), 6,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,77-3,69 (2H, m), 2,90-2,81 (2H, m), 2,48-2,40 (1H, m), 1,96-1,88 (2H, m), 1,70-1,59 (2H, m).

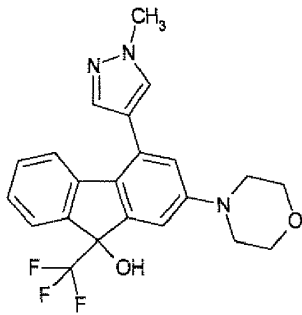
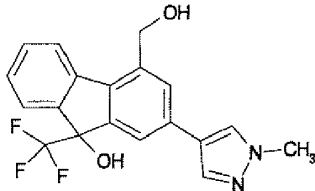
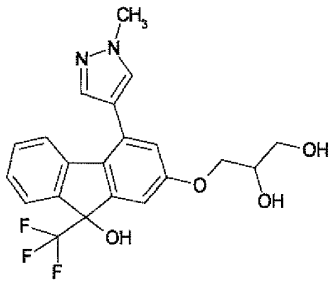
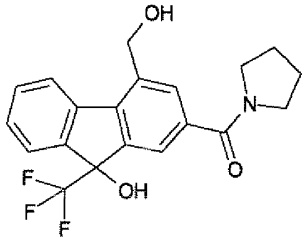
[Tabla 1-82]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
559		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,72-7,67 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,50-7,33 (5H, m), 7,23-7,19 (1H, m), 6,29-6,28 (1H, m), 5,30 (2H, s), 3,62 (1H, br s).
560		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,90-7,86 (2H, m), 7,77-7,72 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 7,54 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,51-7,45 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 6,40 (1H, dd, $J = 2,4, 1,7$ Hz), 3,86 (1H, s).
561		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,90-8,82 (2H, m), 8,29-8,16 (1H, m), 7,90-7,75 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,31-7,13 (5H, m), 7,01-7,00 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,10 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 2,41 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,98 (2H, t, $J = 7,0$ Hz).
(forma ópticamente activa)		
562		$^1\text{H-NMR}$ (HMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,91 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,40 (1H, s), 8,14 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,89-7,86 (1H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,50 (1H, s), 3,90 (3H, s).
563		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,92 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,16-8,14 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,89-7,86 (1H, m), 7,74-7,71 (1H, m), 7,62-7,58 (1H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 7,50 (1H, s), 4,95 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,19 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,79 (2H, dt, $J = 5,5, 5,3$ Hz).

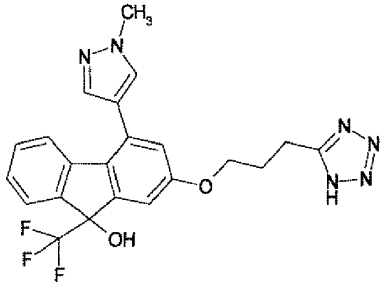
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
564		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,90 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,58-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,27-7,17 (3H, m), 7,13 (1H, s), 7,05-7,01 (1H, m), 6,64 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 3,94 (3H, s).
565		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,44-7,29 (5H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 9,9, 2,6$ Hz), 5,06 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,79 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,33 (1H, dd, $J = 13,8, 4,1$ Hz), 4,11 (1H, dd, $J = 13,7, 7,7$ Hz), 3,95-3,87 (1H, m), 3,46-3,35 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		

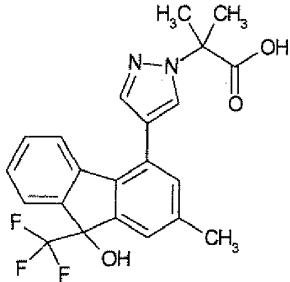
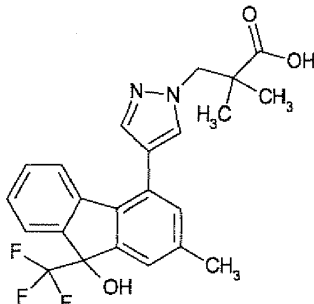
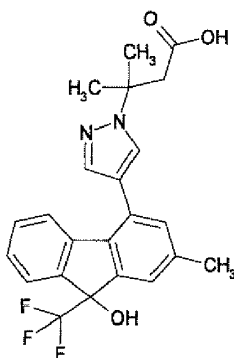
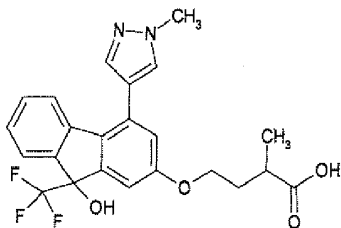
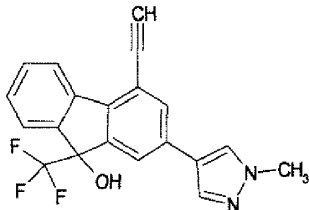
[Tabla 1-83]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
566		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,99 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,45-7,29 (5H, m), 7,16 (1H, dd, $J = 9,9, 2,4$ Hz), 5,07 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,79 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,34 (1H, dd, $J = 13,7, 4,0$ Hz), 4,10 (1H, dt, $J = 13,7, 7,9$ Hz), 3,95-3,86 (1H, m), 3,47-3,35 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		
567		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,63 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 7,5$ Hz), 7,36-7,28 (2H, m), 7,26-7,18 (2H, m), 6,90-6,85 (1H, m), 3,79 (1,3H, s), 3,78 (1,7H, s), 2,07 (1,3H, s), 1,97 (1,7H, s), 1,95 (1,7H, s), 1,86 (1,3H, s).
568		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,44 (1H, s), 8,16-8,13 (1H, m), 8,09 (1H, s), 7,89-7,86 (1H, m), 7,74-7,70 (1H, m), 7,62-7,57 (1H, m), 7,54-7,49 (2H, m), 4,36 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 6,6$ Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
569		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,95 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,58-7,55 (1H, m), 7,28-7,19 (3H, m), 7,19-7,16 (1H, m), 7,13 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 2,3 Hz), 3,95 (3H, s), 3,78-3,73 (4H, m), 3,21-3,17 (4H, m).
570		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,26 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,82-7,78 (1H, m), 7,75-7,73 (1H, m), 7,72-7,70 (1H, m), 7,68-7,63 (1H, m), 7,54-7,48 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,47 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,87 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,89 (3H, s).
571		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,98 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,62-7,57 (2H, m), 7,33-7,18 (4H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 6,84-6,80 (1H, m), 5,00-4,97 (1H, m), 4,72-4,67 (1H, m), 4,11-4,05 (1H, m), 3,98-3,89 (4H, m), 3,86-3,77 (1H, m), 3,49-3,42 (2H, m).
572		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,71-7,66 (2H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,33 (1H, s), 5,54 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,95-4,85 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,47-3,38 (2H, m), 1,94-1,80 (4H, m).

[Tabla 1-84]

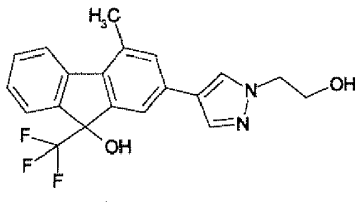
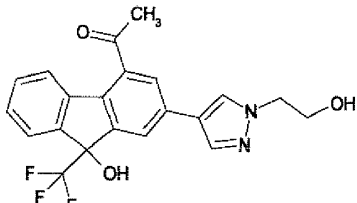
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
573		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,97 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,60-7,57 (1H, m), 7,29-7,22 (4H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,95 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,22-2,15 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
574		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,77 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,29-7,18 (4H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz), 2,44 (3H, s), 1,97 (6H, s).
(forma ópticamente activa)		
575		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,53 (1H, br s), 7,85 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,45-7,42 (1H, m), 7,32-7,20 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 1,7, 0,8$ Hz), 4,35 (2H, s), 2,38 (3H, s), 1,17 (6H, s).
(forma ópticamente activa)		
576		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,16 (1H, br s), 8,04 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63-7,57 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,43-7,40 (1H, m), 7,32-7,26 (3H, m), 7,15 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 2,94 (2H, s), 2,38 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,69 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
577		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,21 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 7,62-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,29-7,21 (4H, m), 7,14-7,12 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 2,60-2,54 (1H, m), 2,11-2,01 (1H, m), 1,85-1,75 (1H, m), 1,15 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).
(forma ópticamente activa)		
578		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,42 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,78-7,77 (1H, m), 7,76-7,70 (2H, m), 7,69-7,68 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,54-7,48 (1H, m), 7,42-7,36 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,53 (1H, s), 3,09 (1H, br s).

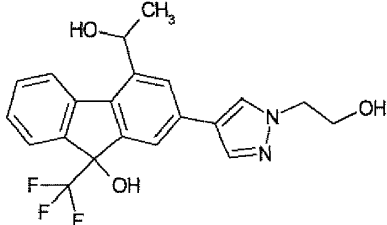
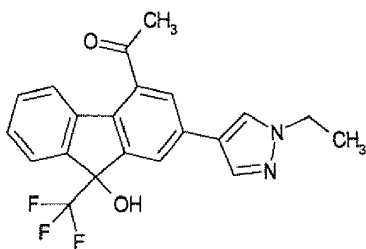
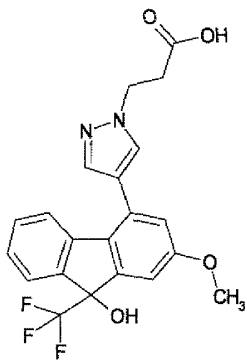
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
579		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,29 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,77-7,74 (1H, m), 7,67-7,61 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,34-7,30 (3H, m), 7,25 (1H, s), 3,97 (3H, s), 3,87 (3H, s).

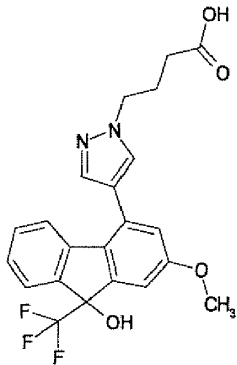
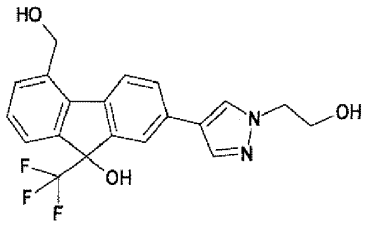
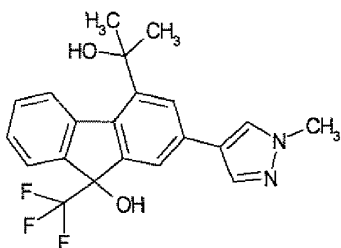
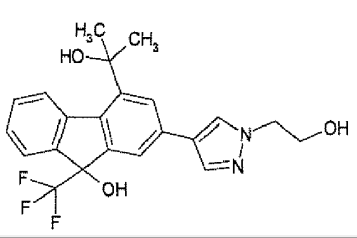
[Tabla 1-85]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
580		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,30 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,01 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,78-7,75 (1H, m), 7,67 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,39-7,27 (3H, m), 7,26 (1H, s), 5,00 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,95 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,28 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,85 (2H, dt, J = 5,2, 5,7 Hz), 3,79 (2H, dt, J = 5,2, 5,7 Hz).
581 (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,99 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,61-7,57 (1H, m), 7,30-7,20 (4H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,42 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,7 Hz).
582 (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,20 (1H, br s), 8,01 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,62-7,56 (1H, m), 7,28-7,19 (4H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,0 Hz), 2,27 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,12-2,05 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz).
583		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,63-7,60 (1H, m), 7,49-7,45 (1H, m), 7,33-7,29 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09-7,07 (1H, m), 5,47 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,88-4,78 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,58 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,48 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,23 (2H, t, J = 8,1 Hz), 1,98-1,88 (2H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
854		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,24 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,81 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,57-7,55 (1H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,19 (1H, s), 4,94 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,78 (2H, dt, J = 5,6, 5,3 Hz), 2,65 (3H, s).
855		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,39 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,08 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,95-7,93 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,35 (1H, s), 4,96 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,79 (2H, dt, J = 5,6, 5,4 Hz), 2,77 (3H, s).

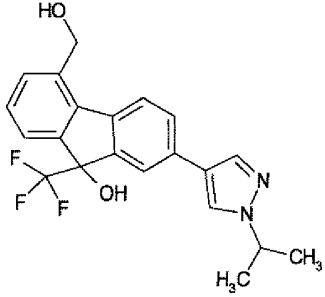
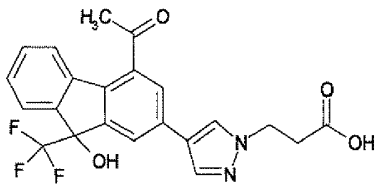
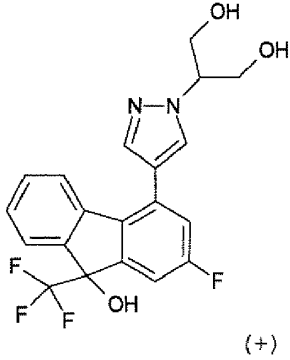
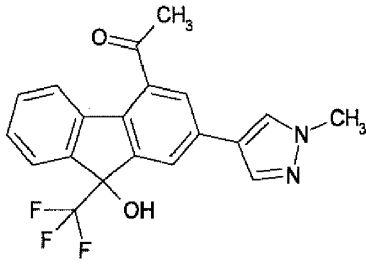
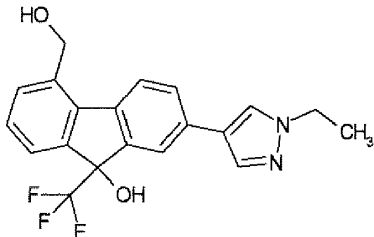
[Tabla 1-86]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
586		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,25-8,23 (1H, m), 7,91-7,78 (3H, m), 7,71-7,65 (2H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,51-5,47 (1H, m), 5,46-5,35 (1H, m), 4,94 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,81-3,75 (2H, m), 1,50-1,43 (3H, m).
587		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,44 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,95-7,93 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,34 (1H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,77 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,3 Hz).
588  (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,45 (1H, br s), 8,00 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,62-7,58 (1H, m), 7,31-7,20 (4H, m), 7,16-7,14 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,43 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,84 (3H, s), 2,91 (2H, t, J = 6,7 Hz).

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
589		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,22 (1H, br s), 8,02 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,62-7,57 (1H, m), 7,30-7,18 (4H, m), 7,16-7,13 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 4,24 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,84 (3H, s), 2,28 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,13-2,06 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		
590		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,26 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,82-7,81 (1H, m), 7,79 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,58-7,52 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,44 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,94 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,91-4,81 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,78 (2H, dt, $J = 5,6, 5,4$ Hz).
591		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,75 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,28 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,71-7,69 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,14 (1H, s), 5,40 (1H, s), 3,89 (3H, s), 1,73 (3H, s), 1,63 (3H, s).
592		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,75 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,72-7,70 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,14 (1H, s), 5,41 (1H, s), 4,94 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,79 (2H, q, $J = 5,6$ Hz), 1,73 (3H, s), 1,64 (3H, s).



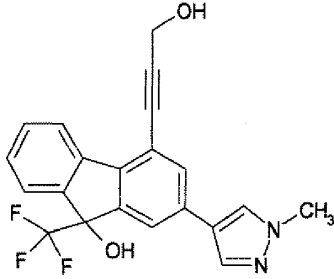
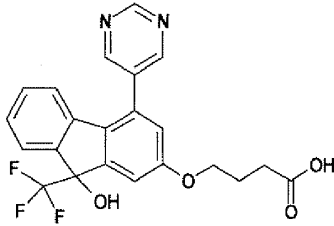
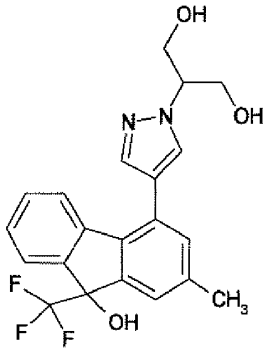
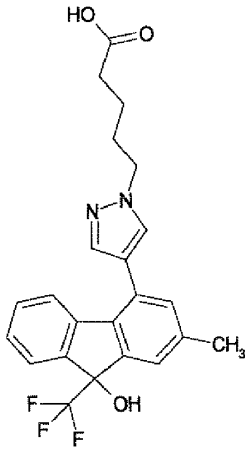
[Tabla 1-87]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
593		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,35 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,85-7,82 (1H, m), 7,78 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,58-7,51 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,44 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,90-4,81 (2H, m), 4,57-4,50 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,46 (3H, s).
594		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,42 (1H, br s), 8,42 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,94-7,92 (1H, m), 7,78-7,75 (1H, m), 7,68-7,65 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,35 (1H, s), 4,36 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,39 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,87 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,77 (3H, s).
595	 (forma ópticamente activa) (+)	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,02 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,44-7,37 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,36-7,25 (2H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 10,0, 2,6$ Hz), 4,97 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,39-4,32 (1H, m), 3,86-3,76 (4H, m).
596		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,38 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,94-7,91 (1H, m), 7,76 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,68-7,64 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 7,35 (1H, s), 3,90 (3H, s), 2,77 (3H, s).
597		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,82 (1H, br s), 7,79 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,58-7,52 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,44 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,90-4,81 (2H, m), 4,17 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
598		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,26 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,90-7,79 (3H, m), 7,69-7,65 (2H, m), 7,54-7,49 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,48 (1H, br s), 5,44 (0,5H, q, $J = 6,3$ Hz), 5,38 (0,5H, q, $J = 6,4$ Hz), 3,89 (3H, s), 1,48 (1,6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,45 (1,4H, d, $J = 6,3$ Hz).
599		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,82-7,80 (1H, m), 7,71-7,66 (1H, m), 7,43-7,35 (2H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 7,11 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,70 (1H, br s), 3,64 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,57 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 2,68 (3H, s), 2,34 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 2,08-1,98 (2H, m).

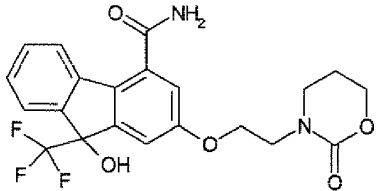
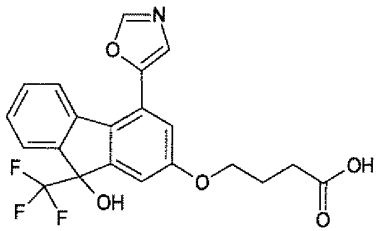
[Tabla 1-88]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
600		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,29 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,82-7,77 (2H, m), 7,72 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,58-7,52 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 4,88 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,84 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,36 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,86 (2H, t, $J = 6,7$ Hz).
601		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,23 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,80-7,77 (2H, m), 7,71 (1H, dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,57-7,52 (2H, m), 7,42 (1H, br s), 7,37-7,33 (1H, m), 7,23 (1H, s), 6,92 (1H, br s), 5,44 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,90-4,81 (2H, m), 4,34 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,67 (2H, t, $J = 7,0$ Hz).
602		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,39 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,88-7,86 (1H, m), 7,79-7,74 (2H, m), 7,58-7,52 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,20 (1H, s), 5,44 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,90-4,81 (2H, m), 1,58 (9H, s).

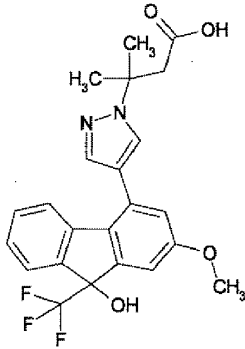
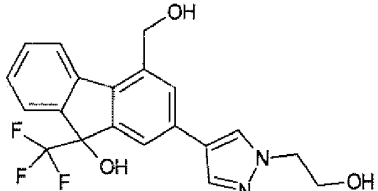
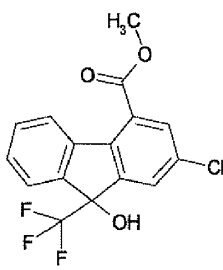
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
603		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,39-8,36 (1H, m), 8,34 (1H, d, $J = 0,4$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,81-7,79 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,69-7,66 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,35 (1H, s), 5,56 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,50 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 3,87 (3H, s).
604		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,37 (1H, s), 8,96 (2H, br s), 7,63 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,38 (1H, br s), 7,31-7,21 (3H, m), 7,04 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,63-6,59 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,41 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,01-1,94 (2H, m).
605		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,37 (1H, dd, $J = 6,7, 0,9$ Hz), 7,32-7,22 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,14 (1H, dd, $J = 1,6, 0,7$ Hz), 4,96 (2H, td, $J = 5,3, 1,2$ Hz), 4,38-4,32 (1H, m), 3,86-3,76 (4H, m), 2,39 (3H, s).
606		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,07 (1H, br s), 7,99 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,64-7,60 (1H, m), 7,59 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,32-7,21 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,12 (1H, dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz), 4,21 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 2,38 (3H, s), 2,28 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,91-1,84 (2H, m), 1,55-1,48 (2H, m).

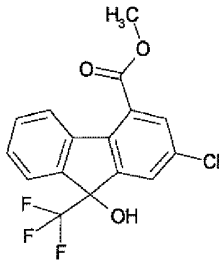
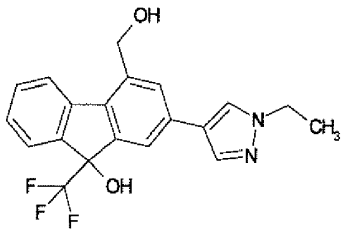
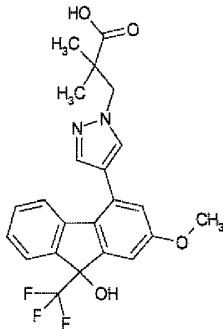
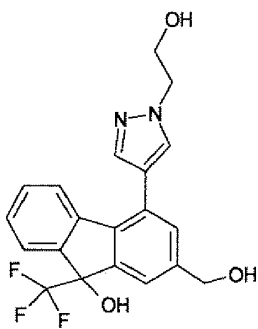
[Tabla 1-89]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
607		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12,53 (1H, br s), 7,94 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,67 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,37-7,24 (3H, m), 7,17 (1H, dd, J = 10,0, 2,6 Hz), 4,36 (2H, s), 1,18 (6H, s).
(forma ópticamente activa)		
608		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 13,15 (1H, br s), 8,29 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,83-7,79 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 7,58-7,52 (2H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,24 (1H, s), 5,45 (1H, t, J = 5,3 Hz), 5,00 (2H, s), 4,91-4,82 (2H, m).
609		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,27-8,25 (1H, m), 7,98-7,96 (1H, m), 7,84-7,79 (2H, m), 7,76-7,72 (1H, m), 7,58-7,51 (3H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,31 (1H, br s), 7,24 (1H, d, J = 1,9 Hz), 5,47-5,43 (1H, m), 4,87-4,86 (2H, m), 4,80 (2H, d, J = 1,6 Hz).
610		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 12,19 (1H, br s), 8,14 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,66 (1H, s), 7,65-7,61 (1H, m), 7,41-7,37 (2H, m), 7,37-7,29 (3H, m), 7,18 (1H, dd, J = 10,0, 2,6 Hz), 2,94 (2H, s), 1,70 (3H, s), 1,69 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
611		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,67 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,32-7,28 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07-7,05 (1H, m), 5,46 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,87-4,78 (2H, m), 4,47 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,47 (2H, dd, J = 11,6, 6,5 Hz), 1,82-1,75 (2H, m), 1,63-1,55 (2H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
612		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,09 (1H, br s), 7,86 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,72 (1H, br s), 7,61 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,46-7,41 (1H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,25-7,23 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 4,23 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,20-4,16 (2H, m), 3,67-3,59 (2H, m), 3,46 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,98-1,92 (2H, m).
613		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,16 (1H, br s), 8,64 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,40-7,31 (3H, m), 7,30-7,28 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 2,42 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,01-1,94 (2H, m).

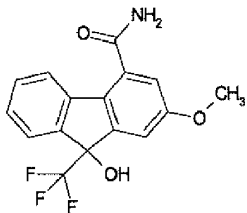
[Tabla 1-90]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
614		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71 (2H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 7,25-7,22 (3H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 6,80-6,79 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,15 (2H, s), 2,79 (1H, s), 1,78 (3H, s), 1,77 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
615		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,25 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,76-7,74 (1H, m), 7,73-7,71 (1H, m), 7,67-7,64 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,23 (1H, s), 5,47 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,95 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,91-4,83 (2H, m), 4,19 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,78 (2H, q, $J = 5,5$ Hz).
616		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,28-8,25 (1H, m), 7,88 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,84-7,82 (1H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 4,01 (3H, s), 2,83 (1H, br s).

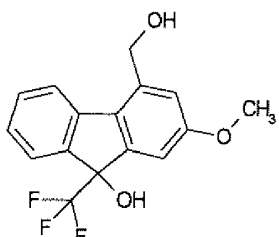
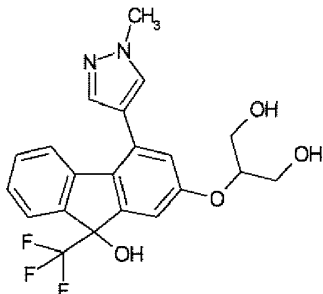
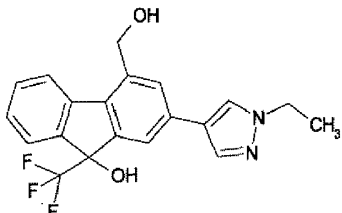
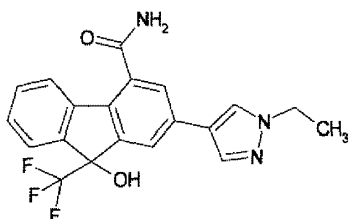
Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
617		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,30-8,27 (1H, m), 7,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,84-7,82 (1H, m), 7,73-7,70 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 4,02 (3H, s), 2,77 (1H, br s).
(forma ópticamente activa)		
618		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,31 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,73-7,71 (1H, m), 7,67-7,64 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,47 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,91-4,82 (2H, m), 4,18 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
619		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 12,55 (1H, br s), 7,89 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,62-7,59 (1H, m), 7,28-7,24 (3H, m), 7,21-7,15 (2H, m), 6,83 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,36 (2H, s), 3,84 (3H, s), 1,19 (6H, s).
(forma ópticamente activa)		
620		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,64-7,58 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,38-7,26 (3H, m), 7,24-7,21 (1H, m), 7,19 (1H, br s), 5,35 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,97 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,57 (2H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,26 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,82 (2H, dt, $J = 5,6, 5,6$ Hz).

[Tabla 1-91]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
621		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,34 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76-7,75 (1H, m), 7,75-7,73 (1H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,46 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,91-4,82 (2H, m), 4,59-4,49 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,46 (3H, s).
622		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,62-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,31-7,22 (4H, m), 7,17-7,13 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,6 Hz), 4,56 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,04 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,95 (3H, s), 3,58-3,48 (4H, m), 2,04-1,95 (1H, m).
623		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,20 (1H, br s), 7,98 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,65-7,58 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,34-7,20 (5H, m), 5,35 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,27 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,12-2,05 (2H, m).
624		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,14-7,11 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,97 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,46 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,85-3,79 (2H, m), 3,49-3,43 (2H, m), 1,81-1,74 (2H, m), 1,61-1,54 (2H, m).
625		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,89 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,74-7,70 (1H, m), 7,66-7,58 (3H, m), 7,52 (1H, s), 7,52-7,47 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 18,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 18,8 Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
626		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,10 (1H, br s), 7,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,72 (1H, br s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,23-7,21 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 3,86 (3H, s).

[Tabla 1-92]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
627		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,63-7,60 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,09-7,07 (1H, m), 5,48 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,88-4,78 (2H, m), 3,83 (3H, s).
628		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,96 (1H, s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,30-7,18 (5H, m), 6,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 4,87-4,82 (2H, m), 4,35-4,29 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,66-3,54 (4H, m).
629		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,31 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,73-7,71 (1H, m), 7,67-7,64 (1H, m), 7,53-7,48 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,46 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,92-4,82 (2H, m), 4,18 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz).
(forma ópticamente activa)		
630		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,37 (1H, s), 8,14 (1H, br s), 7,98 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,85-7,83 (1H, m), 7,74 (1H, br s), 7,70 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,30 (1H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,3 Hz).
(forma ópticamente activa)		



Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
631		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,65-7,60 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,42-7,35 (2H, m), 7,33-7,27 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,98 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,26 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,83 (2H, q, J = 5,5 Hz), 2,60-2,47 (2H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,91 (3H, d, J = 6,5 Hz).
632		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,22 (1H, br s), 7,95-7,92 (1H, m), 7,81 (1H, br s), 7,73-7,66 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,53-7,48 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,44 (1H, s), 4,41 (1H, s).
633		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,09 (1H, br s), 7,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,68 (1H, br s), 7,65-7,62 (1H, m), 7,55-7,53 (1H, m), 7,47-7,43 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,25 (1H, s), 2,71 (2H, q, J = 7,6 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,5 Hz).

[Tabla 1-93]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
634		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,06 (1H, br s), 7,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,67 (1H, br s), 7,65-7,61 (1H, m), 7,55-7,52 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,38-7,32 (2H, m), 7,23 (1H, s), 2,71-2,63 (2H, m), 0,95 (9H, t, J = 7,9 Hz), 0,92-0,86 (2H, m), 0,56 (6H, q, J = 7,9 Hz).
635		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,78 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,64-7,61 (1H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,41 (1H, s), 5,62 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,93-4,82 (2H, m).
636		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,24 (1H, br s), 7,92-7,89 (1H, m), 7,86 (1H, br s), 7,69-7,64 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,53-7,47 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,46-7,41 (1H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
637		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,22 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,69-7,68 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,58 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,55 (1H, br s), 7,51-7,46 (1H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,09 (1H, br s), 3,89 (3H, s), 3,89 (1H, d, $J = 15,7$ Hz), 3,81 (1H, d, $J = 15,7$ Hz).
638		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,38 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,81 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,78 (2H, s), 7,66 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,53-7,48 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,20 (1H, s), 5,45 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,92-4,82 (2H, m), 1,58 (9H, s).
639		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,46 (1H, s), 8,13 (1H, br s), 7,99 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,89 (1H, br s), 7,78-7,73 (2H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,30 (1H, s), 1,57 (9H, s).
640		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,09 (1H, br s), 7,85 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,71 (1H, br s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 7,34-7,28 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,24-7,21 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,93 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,09 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,75 (2H, q, $J = 5,0$ Hz).

[Tabla 1-94]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
641		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,84-7,81 (1H, m), 7,71-7,65 (2H, m), 7,60-7,58 (1H, m), 7,57-7,52 (1H, m), 7,46-7,41 (1H, m), 7,33 (1H, s), 5,53 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,91-4,81 (2H, m), 4,31 (1H, s).
642		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,79-7,75 (1H, m), 7,66-7,62 (1H, m), 7,52-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,13 (1H, s), 5,40 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,88-4,78 (2H, m), 2,69 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
643		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,24 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,56-7,50 (2H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,19 (1H, s), 4,91 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,74-3,67 (2H, m), 3,24-3,09 (2H, m).
644		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,86 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,83-7,81 (1H, m), 7,79-7,77 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,58-7,54 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,35 (1H, s), 5,76 (1H, d, $J = 6,2$ Hz), 5,56 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,96-4,86 (2H, m), 4,56-4,43 (2H, m), 4,34-4,24 (1H, m), 4,11-4,00 (1H, m), 3,88-3,76 (1H, m).
645		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,36 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 8,15 (1H, br s), 8,00 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,86-7,83 (1H, m), 7,75 (1H, br s), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,31 (1H, s), 3,95 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 2,20-2,13 (1H, m), 0,88 (3H, d, $J = 1,2$ Hz), 0,86 (3H, d, $J = 1,4$ Hz).
646		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,32 (1H, s), 8,15 (1H, br s), 8,00 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,86-7,84 (1H, m), 7,75 (1H, br s), 7,71 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,31 (1H, s), 3,95 (2H, s), 0,94 (9H, s).
647		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,41-8,37 (1H, m), 8,24-8,22 (1H, m), 8,11 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,79-7,75 (1H, m), 7,59-7,54 (1H, m), 7,51-7,46 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,06 (1H, br s).
(forma ópticamente activa)		

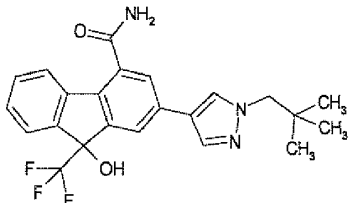
[Tabla 1-95]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
648		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,40-7,37 (2H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,96-4,92 (2H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 3,85-3,78 (4H, m), 2,58-2,48 (2H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 0,92 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,90 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).

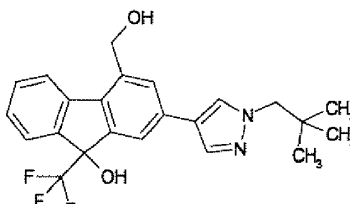
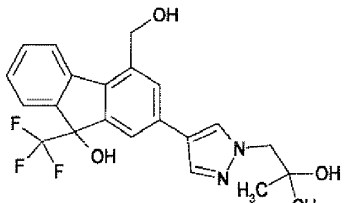
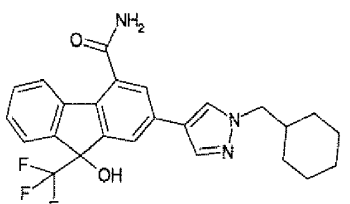
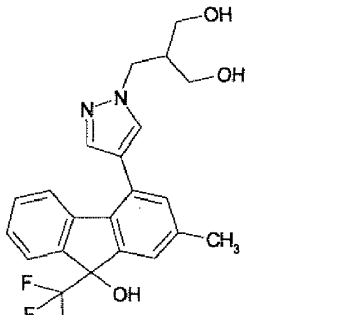
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
649		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,28 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,76-7,74 (1H, m), 7,73-7,71 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,53-7,48 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 4,89 (1H, d, $J = 13,5$ Hz), 4,85 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,96 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,21-2,13 (1H, m), 0,88 (3H, d, $J = 1,1$ Hz), 0,86 (3H, d, $J = 1,1$ Hz).
650		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,24 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,53-7,49 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 4,89 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 4,85 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 3,95 (3H, s), 0,94 (8H, s).
651		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, s), 7,64-7,59 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,39-7,35 (1H, m), 7,33-7,23 (3H, m), 7,21 (1H, s), 6,55-6,48 (1H, m), 6,40 (1H, dq, $J = 17,2, 5,3$ Hz), 4,98-4,93 (2H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 3,86-3,77 (4H, m), 1,88 (3H, dd, $J = 6,5, 1,2$ Hz).
652		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,44-7,41 (1H, m), 7,39-7,36 (1H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,96-4,93 (2H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 3,86-3,78 (4H, m), 2,69-2,60 (2H, m), 1,70-1,57 (2H, m), 0,93 (3H, t, $J = 7,4$ Hz).
653		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, s), 7,64-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,47-7,44 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,15 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,98-4,93 (2H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 3,86-3,78 (4H, m), 2,69 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7,7$ Hz).

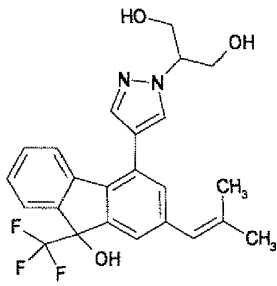
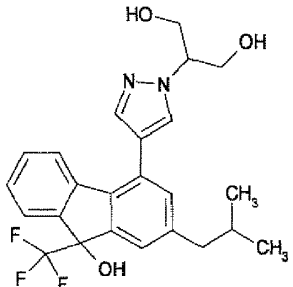
[Tabla 1-96]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
654		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,60-7,58 (1H, m), 7,49-7,46 (1H, m), 7,38-7,33 (1H, m), 7,31-7,21 (2H, m), 7,16 (2H, br s), 4,98-4,93 (2H, m), 4,37-4,31 (1H, m), 3,85-3,76 (4H, m), 3,02-2,94 (1H, m), 1,26 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,25 (3H, d, J = 7,2 Hz).
655		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,06 (1H, br s), 7,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, br s), 7,63 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,55 (1H, br s), 7,47-7,42 (1H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,25 (1H, s), 3,34 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,28-3,20 (2H, m), 2,68-2,60 (2H, m), 2,23-2,17 (2H, m), 1,94-1,85 (2H, m), 1,85-1,75 (2H, m).
656		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,77 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,52-7,47 (1H, m), 7,41 (1H, br s), 7,40 (1H, br s), 7,38-7,33 (1H, m), 7,15 (1H, s), 5,41 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,87-4,78 (2H, m), 3,34 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,24 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,65-2,61 (2H, m), 2,23-2,18 (2H, m), 1,94-1,86 (2H, m), 1,83-1,74 (2H, m).
657		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,02 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,71-7,65 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,48-7,31 (4H, m), 7,34 (1H, s), 4,97 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,26 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,83 (2H, dt, J = 5,3, 5,6 Hz), 3,52-3,42 (4H, m), 1,93-1,80 (4H, m).
(forma ópticamente activa)		
658		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,24 (1H, s), 9,23 (2H, br s), 8,23 (1H, br s), 8,09 (1H, br s), 8,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,86 (1H, br s), 7,71 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,55-7,50 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,45 (1H, s).

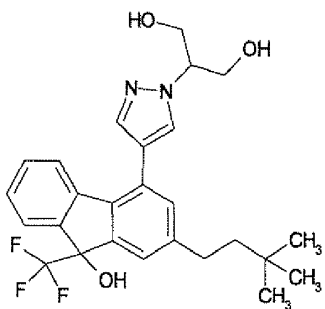
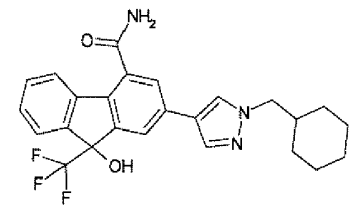
Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
659  (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,31 (1H, s), 8,14 (1H, br s), 7,99 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,84 (1H, br s), 7,74 (1H, br s), 7,71 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,48-7,43 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,31 (1H, s), 3,94 (2H, s), 0,93 (9H, s).

[Tabla 1-97]

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
660  (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,25 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,74-7,72 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,54-7,48 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,22 (1H, s), 5,46 (1H, br s), 4,92-4,83 (2H, m), 3,95 (2H, s), 0,94 (9H, s).
661		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,18 (1H, s), 7,93 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,73-7,71 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,54-7,48 (1H, m), 7,39-7,34 (1H, m), 7,23 (1H, s), 5,47 (1H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,92-4,83 (2H, m), 4,76 (1H, s), 4,06 (2H, s), 1,10 (3H, s), 1,10 (3H, s).
662		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,33 (1H, s), 8,13 (1H, br s), 7,98 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,84 (1H, br s), 7,73 (1H, br s), 7,70 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,30 (1H, s), 3,98 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,92-1,80 (1H, m), 1,72-1,50 (5H, m), 1,26-1,10 (3H, m), 1,03-0,92 (2H, m).
663  (forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,92 (1H, s), 7,63-7,59 (1H, m), 7,60 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,44-7,41 (1H, m), 7,33-7,25 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,13-7,11 (1H, m), 4,59 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,22 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 3,48-3,40 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,19-2,13 (1H, m).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
664		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,68 (1H, m), 7,66-7,64 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,31-7,21 (3H, m), 7,15-7,13 (1H, m), 6,32-6,29 (1H, m), 4,37-4,31 (1H, m), 4,21-4,10 (4H, m), 3,23-3,07 (1H, m), 2,90-2,71 (2H, m), 1,95 (3H, d, $J = 1,3$ Hz), 1,93 (3H, d, $J = 1,3$ Hz).
optically active form)		
665		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,41-7,37 (2H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 4,97-4,92 (2H, m), 4,39-4,32 (1H, m), 3,86-3,79 (4H, m), 2,58-2,48 (2H, m), 1,92-1,82 (1H, m), 0,93 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,91 (6H, d, $J = 6,6$ Hz).
(forma ópticamente activa)		

[Tabla 1-98]

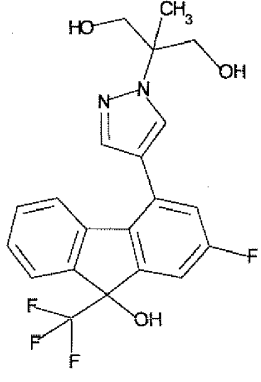
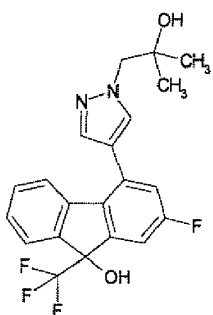
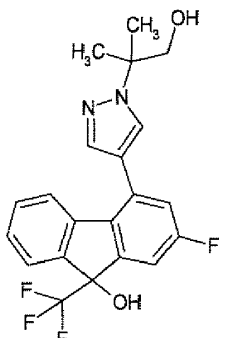
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
666		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,44-7,41 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,14 (1H, d, $J = 1,62$ Hz), 4,98-4,94 (2H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 3,86-3,77 (4H, m), 2,65-2,59 (2H, m), 1,53-1,47 (2H, m), 0,96 (9H, s).
667		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,33 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 8,13 (1H, br s), 7,98 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,84 (1H, br s), 7,73 (1H, br s), 7,70 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,49-7,44 (1H, m), 7,40-7,35 (1H, m), 7,30 (1H, s), 3,98 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,92-1,80 (1H, m), 1,73-1,50 (5H, m), 1,26-1,10 (3H, m), 1,03-0,91 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
668		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,27 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,74 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,53-7,48 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 7,21 (1H, s), 5,46 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,91-4,82 (2H, m), 3,98 (2H, d, J = 7,2 Hz), 1,91-1,79 (1H, m), 1,72-1,50 (5H, m), 1,26-1,11 (3H, m), 1,03-0,92 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		
669		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,45-7,41 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,16 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,98-4,93 (2H, m), 4,38-4,32 (1H, m), 3,86-3,78 (4H, m), 2,65-2,59 (2H, m), 1,54-1,47 (2H, m), 0,96 (9H, s).
(forma ópticamente activa)		

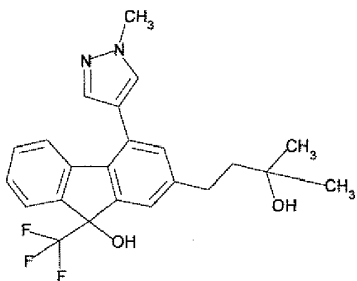
[Tabla 1-99]

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
670		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 12,17 (1H, br s), 7,97 (1H, s), 7,65-7,58 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,32-7,22 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,13-7,12 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,38 (3H, s), 2,27 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,13-2,04 (2H, m).
671		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,14-8,10 (1H, m), 8,07-8,01 (3H, m), 7,73-7,69 (1H, m), 7,63-7,57 (1H, m), 7,56-7,49 (2H, m).
672		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,03 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,67-7,63 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,42-7,38 (1H, m), 7,40 (1H, s), 7,36-7,32 (3H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 3,96 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		



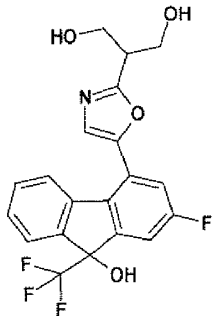
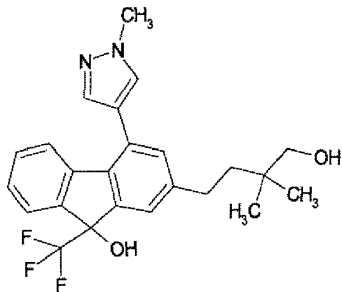
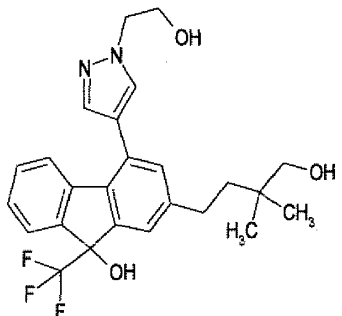
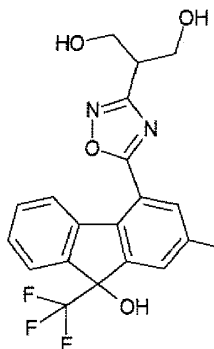
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
673	 <p>(+)</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,05 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,65-7,62 (1H, m), 7,44-7,42 (1H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,35-7,26 (2H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 4,98-4,93 (2H, m), 3,84-3,79 (2H, m), 3,76-3,70 (2H, m), 1,52 (3H, s).
674		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,66-7,63 (1H, m), 7,44-7,38 (3H, m), 7,36-7,27 (2H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 4,79 (1H, s), 4,13 (2H, s), 1,15 (6H, s).
675		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,08 (1H, d, $J = 0,5$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,41-7,36 (3H, m), 7,36-7,28 (2H, m), 7,23-7,18 (1H, m), 5,08 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,66 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 1,55 (6H, s).

[Tabla 1-100]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
676		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,70-7,66 (1H, m), 7,54-7,48 (2H, m), 7,32-7,21 (4H, m), 7,11-7,09 (1H, m), 4,00 (3H, s), 2,80-2,74 (2H, m), 1,86-1,80 (2H, m), 1,31 (6H, s).

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
677		
(forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,67 (1H, m), 7,59-7,57 (2H, m), 7,54-7,52 (1H, m), 7,30-7,23 (3H, m), 7,13-7,11 (1H, m), 4,37-4,32 (2H, m), 4,13-4,07 (2H, m), 3,05 (1H, s), 3,00-2,95 (1H, m), 2,82-2,74 (2H, m), 1,87-1,80 (2H, m), 1,31 (7H, s).
678		
(forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,63-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,31-7,20 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,16-7,11 (1H, m), 6,82-6,80 (1H, m), 4,64 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,29 (2H, d, J = 5,3 Hz), 0,94 (6H, s).
679		
(forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,62-7,57 (1H, m), 7,33-7,30 (1H, m), 7,27-7,24 (2H, m), 7,22 (1H, s), 7,15-7,13 (1H, m), 6,83-6,81 (1H, m), 4,97 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,65 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,85-3,80 (2H, m), 3,77 (2H, s), 3,29 (2H, d, J = 5,3 Hz), 0,95 (6H, s).
680		
(forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,63-7,59 (2H, m), 7,32-7,26 (3H, m), 7,26-7,24 (1H, m), 7,23 (1H, s), 6,91-6,89 (1H, m), 4,96 (1H, t, J = 5,7 Hz), 3,95 (3H, s), 3,41 (2H, d, J = 5,6 Hz), 1,25 (3H, s), 1,24 (3H, s).
681		
(forma ópticamente activa)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,67 (1H, m), 7,58 (2H, s), 7,34-7,32 (1H, m), 7,30-7,22 (3H, m), 6,90-6,89 (1H, m), 4,36-4,33 (2H, m), 4,13-4,09 (2H, m), 3,65-3,61 (2H, m), 3,14 (1H, s), 3,03-2,98 (1H, m), 2,18-2,13 (1H, m), 1,36 (3H, s), 1,33 (3H, s).

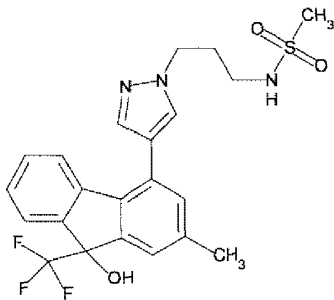
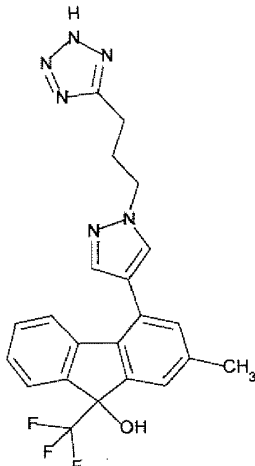
[Tabla 1-101]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
682		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,70-7,65 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,53-7,48 (3H, m), 7,46-7,38 (3H, m), 4,94-4,89 (2H, m), 3,83-3,74 (4H, m), 3,23-3,19 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		
683		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96-7,94 (1H, m), 7,64-7,59 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,45-7,42 (1H, m), 7,32-7,27 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,12-7,09 (1H, m), 4,53 (1H, t, J = 5,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,17 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,63-2,55 (2H, m), 1,53-1,44 (2H, m), 0,88 (6H, s).
(forma ópticamente activa)		
684		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,94 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,64-7,59 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,45-7,42 (1H, m), 7,37-7,24 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,13-7,10 (1H, m), 4,96 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,53 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,25 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,85-3,79 (2H, m), 3,17 (2H, d, J = 5,3 Hz), 2,63-2,56 (2H, m), 1,54-1,45 (2H, m), 0,88 (6H, s).
(forma ópticamente activa)		
685		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,11-8,05 (1H, m), 7,91-7,86 (1H, m), 7,83-7,78 (1H, m), 7,75-7,70 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,51-7,45 (2H, m), 4,91-4,86 (2H, m), 3,89-3,75 (4H, m), 3,31-3,23 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		

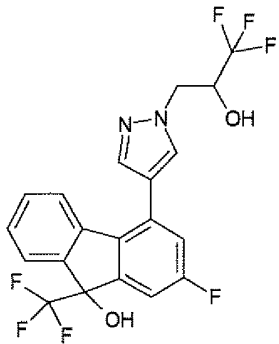
Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
686		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, s), 7,64-7,58 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,44-7,35 (2H, m), 7,33-7,22 (2H, m), 7,18-7,13 (2H, m), 4,96 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,85-3,78 (2H, m), 3,77-3,70 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,52 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		

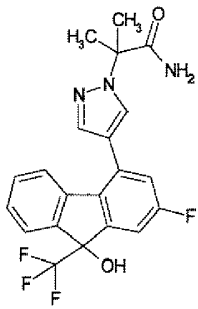
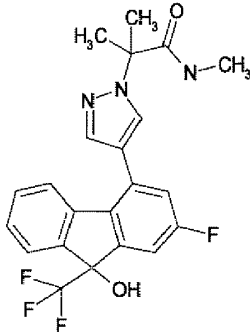
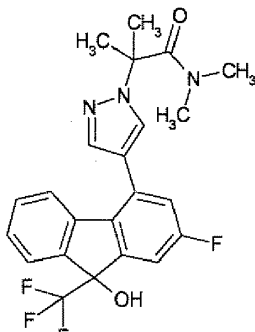
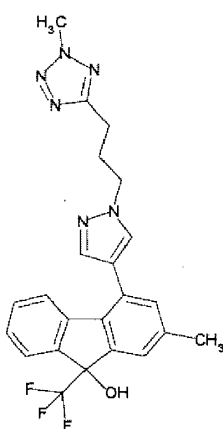
[Tabla 1-102]

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
687		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,10 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,47-7,44 (1H, m), 7,40-7,37 (2H, m), 7,36-7,28 (2H, m), 7,22-7,18 (1H, m), 4,78 (1H, s), 1,63 (3H, s), 1,63 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,07 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
688		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,63-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,30-7,24 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,17-7,14 (1H, m), 6,84-6,80 (1H, m), 4,66 (1H, br s), 3,95 (3H, s), 3,78 (2H, s), 1,22 (3H, s), 1,22 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
689		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,61-7,56 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 7,29-7,23 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,17-7,13 (1H, m), 6,85-6,82 (1H, m), 4,96 (1H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,65 (1H, s), 4,25 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,84-3,80 (2H, m), 3,79 (2H, s), 1,22 (3H, s), 1,22 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		

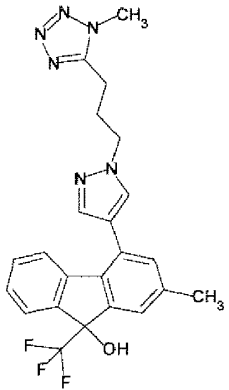
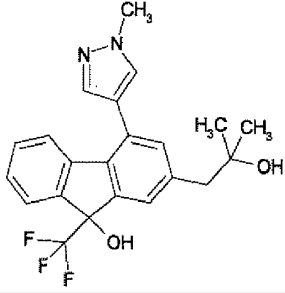
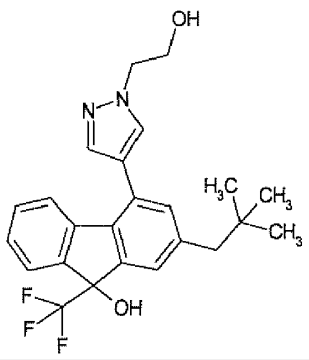
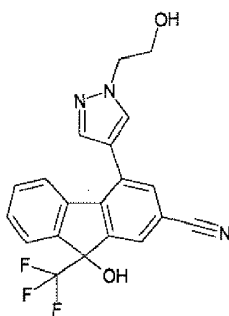
Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
690		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, s), 7,64-7,59 (2H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 7,33-7,21 (3H, m), 7,17 (1H, s), 7,15-7,10 (2H, m), 4,27 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 3,02-2,95 (2H, m), 2,92-2,89 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,10-2,01 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		
691		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 16,09 (1H, br s), 8,01 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,65-7,60 (1H, m), 7,63 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,45-7,42 (1H, m), 7,33-7,23 (3H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 7,15-7,11 (1H, m), 4,32 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 2,93 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,39 (3H, s), 2,36-2,27 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		

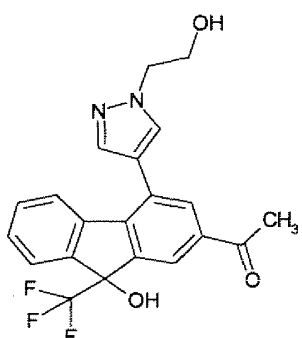
[Tabla 1-103]

Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
692		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13-8,10 (1H, m), 7,77-7,73 (1H, m), 7,67-7,63 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,38-7,28 (3H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 6,83-6,78 (1H, m), 4,61-4,48 (2H, m), 4,42-4,31 (1H, m).
(forma ópticamente activa)		

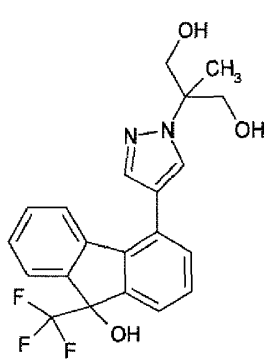
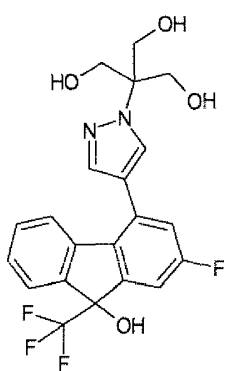
Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
693		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,17 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, m), 7,46-7,38 (3H, m), 7,36-7,27 (3H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,02 (1H, br s), 1,80 (3H, s), 1,79 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
694		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,16 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,66-7,63 (1H, m), 7,52-7,47 (1H, m), 7,43-7,38 (3H, m), 7,36-7,29 (2H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 2,63 (3H, d, J = 4,6 Hz), 1,79 (3H, s), 1,79 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
695		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,23 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,68-7,63 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,37-7,31 (3H, m), 7,25-7,21 (1H, m), 3,00-2,20 (6H, m), 1,77 (3H, s), 1,77 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
696		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,51-7,49 (2H, m), 7,28-7,19 (3H, m), 7,10-7,07 (1H, m), 4,34-4,29 (2H, m), 4,31 (3H, s), 3,20 (1H, s), 2,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,46-2,38 (2H, m), 2,42 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		

[Tabla 1-104]

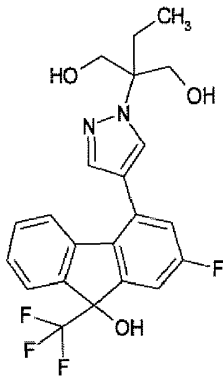
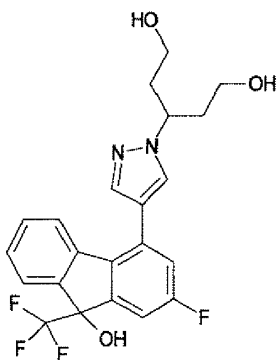
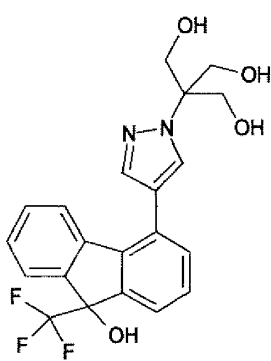
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
697		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,69-7,66 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,51-7,49 (1H, m), 7,31-7,20 (3H, m), 7,09-7,08 (1H, m), 4,40 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,01 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,78 (1H, s), 2,58-2,51 (2H, m), 2,43 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
698		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,72-7,67 (1H, m), 7,56-7,52 (1H, m), 7,48 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,33-7,21 (3H, m), 7,11 (1H, s), 3,99 (3H, s), 3,38 (1H, s), 2,84 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,80 (1H, d, J = 13,2 Hz), 1,43 (1H, br s), 1,28 (3H, s), 1,25 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
699		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,71-7,67 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,47-7,44 (1H, m), 7,31-7,20 (3H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 4,35-4,31 (2H, m), 4,11-4,07 (2H, m), 3,10 (1H, br s), 2,96-2,91 (1H, m), 2,56 (2H, s), 0,95 (9H, s).
(forma ópticamente activa)		
700		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,94-7,92 (1H, m), 7,77-7,72 (1H, m), 7,64 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,59-7,57 (1H, m), 7,44-7,30 (3H, m), 4,40-4,34 (2H, m), 4,15-4,08 (2H, m), 3,19 (1H, br s), 2,83 (1H, t, J = 5,8 Hz).
(forma ópticamente activa)		

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
701		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,24-8,22 (1H, m), 7,89-7,86 (1H, m), 7,77-7,73 (1H, m), 7,63 (2H, s), 7,41-7,36 (2H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 4,38-4,35 (2H, m), 4,14-4,09 (2H, m), 3,23 (1H, br s), 2,94 (1H, t, $J = 5,9$ Hz), 2,65 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		

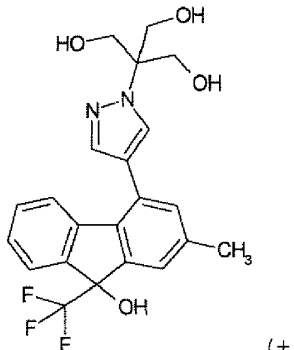
[Tabla 1-105]

Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
702		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,65-7,58 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,42-7,24 (5H, m), 7,19 (1H, s), 4,98-4,92 (2H, m), 3,84-3,79 (2H, m), 3,77-3,70 (2H, m), 1,52 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		
703		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,05 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,51-7,47 (1H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 7,29-7,24 (1H, m), 7,21-7,17 (1H, m), 4,83 (3H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,90 (6H, d, $J = 5,6$ Hz).
(forma ópticamente activa)		



Compuesto nº	Fórmula estructural	NMR
704		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,04 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,66-7,62 (1H, m), 7,42-7,37 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,36-7,31 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 4,90-4,86 (2H, m), 3,91-3,81 (4H, m), 1,92 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 0,75 (3H, t, $J = 7,5$ Hz).
(forma ópticamente activa)		
705		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,01 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,66-7,61 (1H, m), 7,45-7,37 (2H, m), 7,36-7,27 (3H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 4,66-4,52 (3H, m), 3,42-3,29 (2H, m), 3,27-3,15 (2H, m), 2,13-2,01 (2H, m), 1,99-1,86 (2H, m).
(forma ópticamente activa)		
706		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,65-7,59 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,49-7,46 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,28-7,23 (1H, m), 7,19 (1H, s), 4,82 (3H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,92 (6H, d, $J = 5,5$ Hz).
(forma ópticamente activa)		

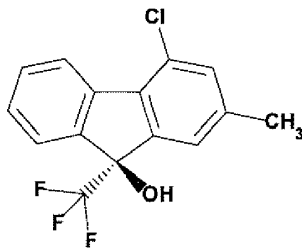
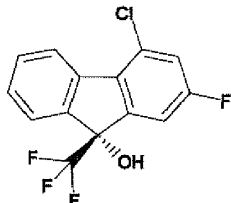
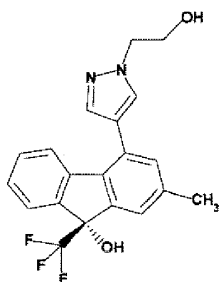
[Tabla 1-106]

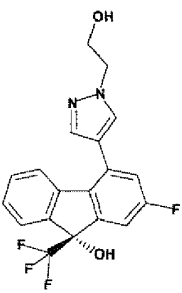
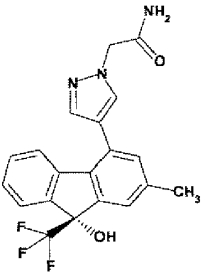
Compuesto n°	Fórmula estructural	NMR
707		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,63-7,59 (1H, m), 7,62 (1H, d, $J = 0,7$ Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 7,31-7,21 (2H, m), 7,14 (2H, s), 4,82 (3H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,91 (6H, d, $J = 5,6$ Hz), 2,39 (3H, s).
(forma ópticamente activa)		

Entre estos compuestos, los compuestos No. 42 - 44, 56, 57, 72, 73 y 143 son Ejemplos de Referencia.

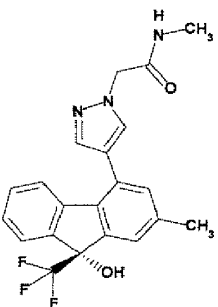
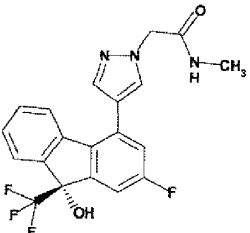
5 Entre los compuestos ópticamente activos mencionados más arriba, las fórmulas estructurales de los compuestos que tienen una configuración absoluta específica se muestran en la siguiente Tabla 2-1 a 2-11.

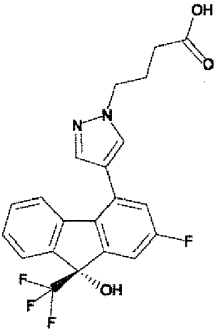
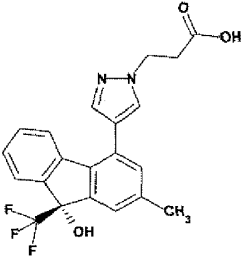
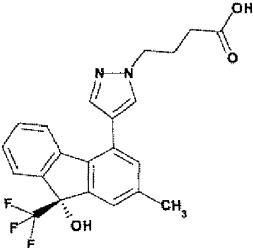
[Tabla 2-1]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
520	
526	
529	

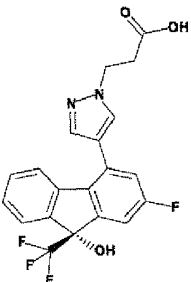
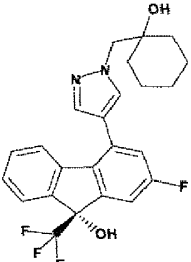
Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
531	
532	

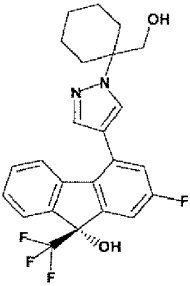
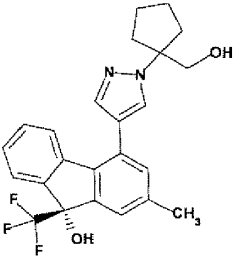
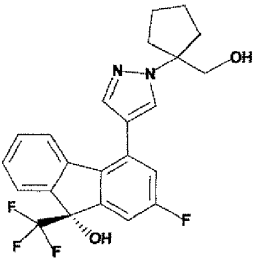
[Tabla 2-2]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
533	
534	

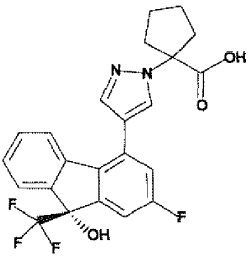
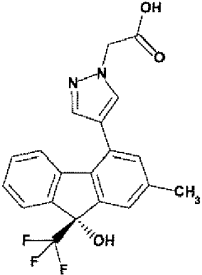
Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
537	
538	
539	

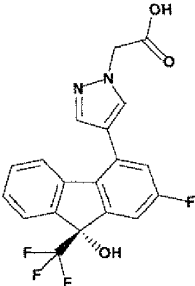
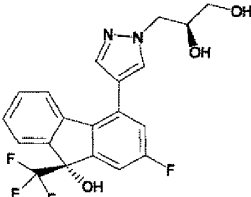
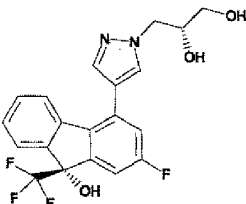
[Tabla 2-3]

Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
543	
544	

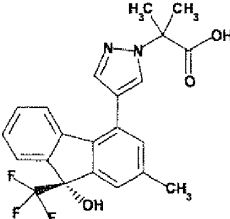
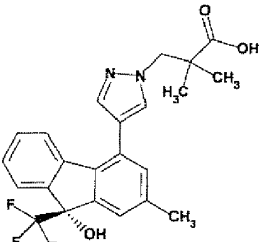
Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
545	
546	
548	

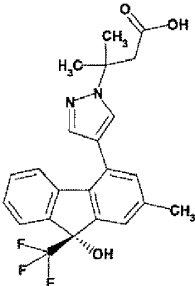
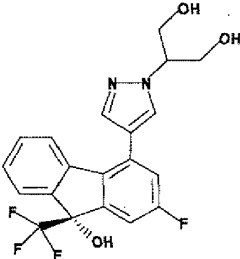
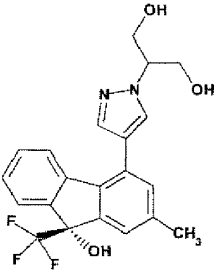
[Tabla 2-4]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
549	
550	

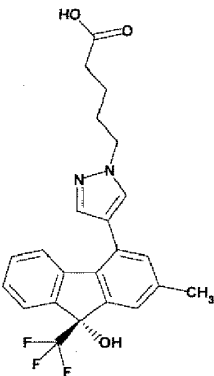
Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
551	
565	
566	

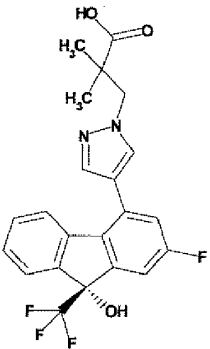
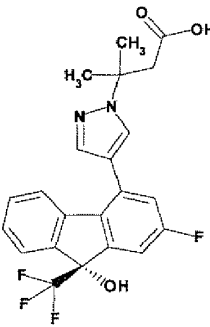
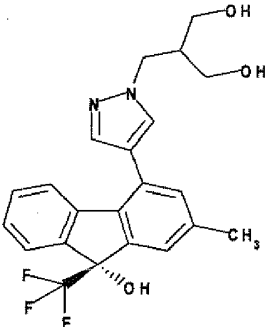
[Tabla 2-5]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
574	
575	

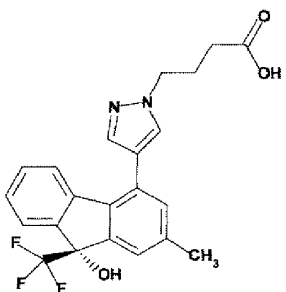
Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
576	
595	
605	

[Tabla 2-6]

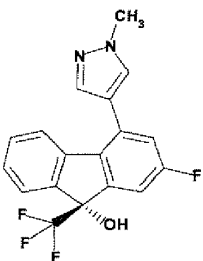
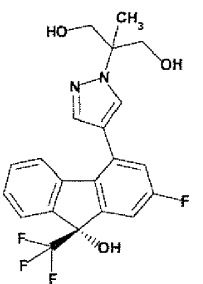
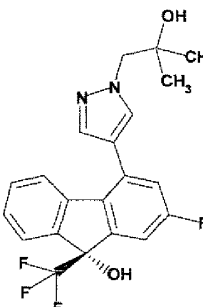
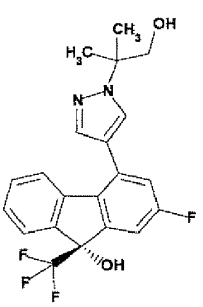
Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
606	

Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
607	
610	
663	

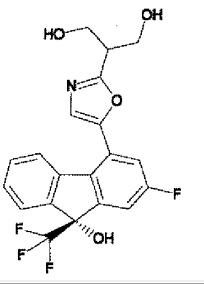
[Tabla 2-7]

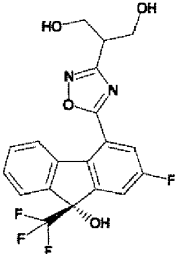
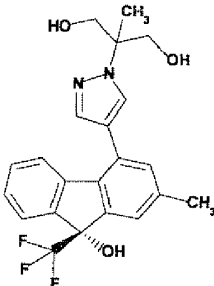
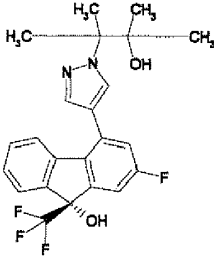
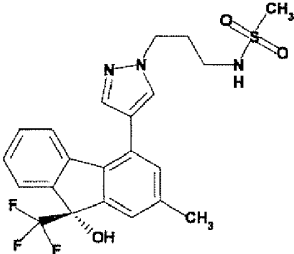
Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
670	



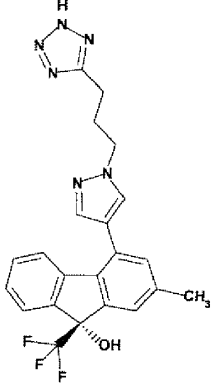
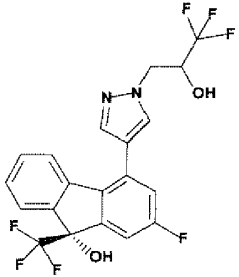
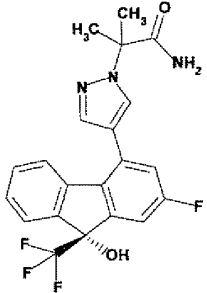
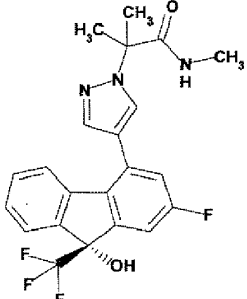
Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
672	
673	
674	
675	

[Tabla 2-8]

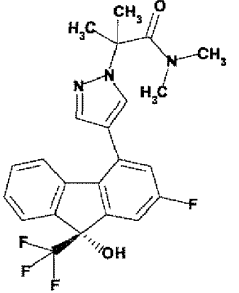
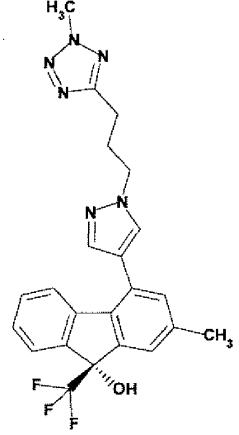
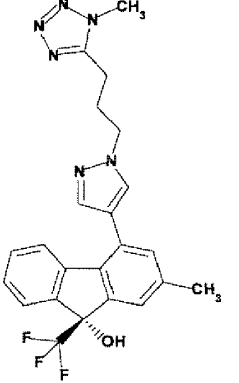
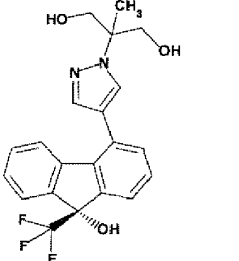
Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
682	

Compuesto nº	Fórmula estructural (configuración absoluta)
685	
686	
687	
690	

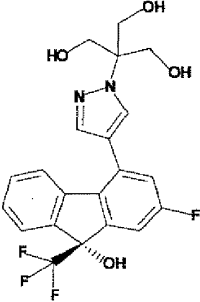
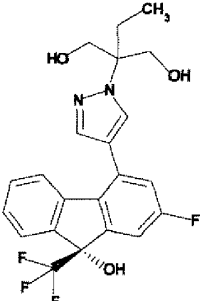
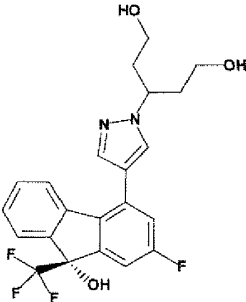
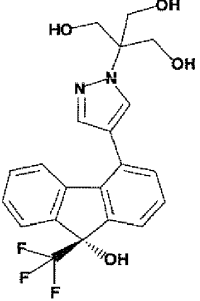
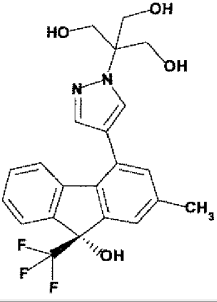
[Tabla 2-9]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
691	
692	
693	
694	

[Tabla 2-10]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
695	 <p>Chemical structure of compound 695: A fluorene derivative with a trifluoromethyl group at the 9-position and a hydroxyl group at the 8-position. The 5-position is substituted with a 1-methyl-2-(2-methyl-2-methylaminoethyl)imidazole group.</p>
696	 <p>Chemical structure of compound 696: A fluorene derivative with a trifluoromethyl group at the 9-position and a hydroxyl group at the 8-position. The 5-position is substituted with a 1-methyl-2-(3-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propyl)imidazole group.</p>
697	 <p>Chemical structure of compound 697: A fluorene derivative with a trifluoromethyl group at the 9-position and a hydroxyl group at the 8-position. The 5-position is substituted with a 1-methyl-2-(3-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)propyl)imidazole group.</p>
702	 <p>Chemical structure of compound 702: A fluorene derivative with a trifluoromethyl group at the 9-position and a hydroxyl group at the 8-position. The 5-position is substituted with a 1-(1-hydroxypropan-2-yl)imidazole group.</p>

[Tabla 2-11]

Compuesto n°	Fórmula estructural (configuración absoluta)
703	
704	
705	
706	
707	

Los Ejemplos de Formulación de la presente invención incluyen las siguientes preparaciones, que no se deben interpretar como limitativas.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

5	1) Compuesto del Ejemplo 1	30 mg
	2) celulosa microcristalina	10 mg
	3) lactosa	19 mg
	4) Estearato de magnesio	1 mg
	1), 2), 3) y 4) se mezclan y se vierten en una cápsula de gelatina.	

10 Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

10	1) Compuesto del Ejemplo 1	10 g
	2) lactosa	50 g
	3) almidón de maíz	15 g
	4) carmelosa cálcica	44 g
15	5) Estearato de magnesio	1 g

La cantidad total de 1), 2) y 3), y 30 g de 4) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 14 g de 4) y 1 g de 5) y la mezcla se comprime mediante una máquina de formación de comprimidos, por lo que se obtienen 1,000 comprimidos que contienen 10 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo experimental 1: acción inhibitoria de la actividad de PDHK in vitro

20 La acción inhibitoria de la actividad PDHK se evaluó indirectamente mediante la realización de una reacción de quinasa en presencia de un compuesto de ensayo y midiendo la actividad de PDH residual.

En el caso de PDHK2 humana (PDHK2h, No. de Acceso a Genbank NM 002611), el ADNc de PDHK2h modificado en la que la secuencia FLAG-Tag se añade al terminal N por una reacción de ligamiento de polimerasa se preparó basándose en el clon de ADNc de PDHK2h (pReceiver-M01 / PDK2- -GeneCopoeia), y se clonó en un vector (pETI7b-Novagen). El constructo recombinante se transformó en Escherichia coli (DH5a-TOYOBO). Se identificaron los clones recombinantes, se aisló el ADN de plásmido y se sometió a análisis de secuencia de ADN. Un clon que tenía la secuencia de ácido nucleico esperada fue seleccionado para el trabajo de expresión.

30 Para la expresión de la actividad de PDHK2h, las células BL21(DE3) de la cepa de Escherichia coli fueron transformadas con el vector pETI7b que contenía ADNc de PDHK2h modificada. Se hizo crecer Escherichia coli hasta una densidad óptica de 0,6 (600 nmol/l) a 30 °C. La expresión de proteínas fue inducida por la adición de 500 µmol/l de isopropil - β-tiogalactopiranosido. Escherichia coli se cultivó a 30 °C durante 5 horas y se cosechó por centrifugación. La resuspensión de la pasta de Escherichia coli fue interrumpida por un microfluidizador. La proteína marcada con FLAG se separó usando gel de afinidad FLAG (Sigma). El gel se lavó con 20 mmol/l de ácido N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-2-etanosulfónico- hidróxido de sodio (HEPES-NaOH), 500 mmol/l de cloruro de sodio, etilenglicol al 1%, y Pluronic F-68 al 0,1% (pH 8,0). Las fracciones eluidas que contenían proteína etiquetada con FLAG se combinaron, se dializaron contra 20 mmol/l de HEPES-NaOH, 150 mmol/l de cloruro de sodio, 0,5 mmol/l de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), etilenglicol al 1 %, y Pluronic F-68 al 0,1% (pH 8,0). se conservaron a -80°C.

40 Durante el ensayo, la concentración enzimática de PDHK2h se fijó en la concentración mínima en la que PDH se inhibe más.

45 0,05 U/ml de PDH (complejo PDH de corazón porcino, Sigma P7032) y 1,6 µg/ml de PDHK2h se mezclaron en un tampón (50 mmol/l de ácido 3-morfolinopropanosulfónico (pH 7,0), 20 mmol/l de fosfato de hidrógeno dipotásico, 60 mmol/l de cloruro de potasio, 2 mmol/l de cloruro de magnesio, 0,4 mmol/l de EDTA, y 0,2% de Pluronic F-68, 2 mmol/l de ditiotreitól), la mezcla se incubó a 4 °C durante toda la noche para dar el complejo PDH/PDHK2h. El compuesto de ensayo se diluyó con sulfóxido de dimetilo (DMSO). el complejo PDH/PDHK2h (20 µl), compuesto de ensayo (1,5 µl) y 3,53 µmol/l de ATP (diluido con tampón, 8,5 µl) se añadieron a una microplaca transparente UV de zona media de 96 pocillos (Corning 3679 ), se realizó la reacción de PDHK a temperatura ambiente, durante 45 minutos. En vez del compuesto de ensayo, se añadió DMSO (1,5 µl) a un pocillo de control. DMSO (1,5 µl) se añadió en lugar del compuesto de ensayo a un pocillo testigo para la medición de la velocidad máxima de la reacción de

5 PDH, y no se agregó PDHK2h. Entonces, se añadió 10 µl de sustratos (5 mmol/l de piruvato de sodio, 5 mmol/l de coenzima A, 12 mmol/l de NAD, y 5 mmol/l de pirofosfato de tiamina, diluido con tampón). La mezcla se incubó a temperatura ambiente, durante 90 minutos, y se midió la actividad residual de PDH. La absorbancia a 340 nm antes y después de la reacción de PDH se midió en un lector de microplacas para detectar NADH producido por la reacción de PDH. La tasa inhibidora de PDHK (%) del compuesto de ensayo se calculó a partir de la fórmula  $\left[\frac{\text{actividad de PDH del compuesto de ensayo} - \text{actividad de PDH de control}}{\text{actividad de PDH del testigo} - \text{actividad de PDH de control}}\right] \times 100$ . El valor de IC50 se calculó a partir de las concentraciones del compuesto de ensayo en dos puntos que encierran una inhibición del 50% de la actividad de PDHK.

10 Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 3-1 - Tabla 3-29. En las Tablas, la actividad inhibidora del compuesto se muestra de la siguiente manera. +-: IC50 (µmol/l) menor que 0,1 µmol/l, ++: no menos que 0,1 µmol/l y menos que 1 µmol/l, +: no menos que 1 µmol/l. Los compuestos para los que no se condujo la medición se muestran como ND.

[Tabla 3-1]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
1	+	2,208
2	+	2,286
3	+	1,567
4	+	2,292
5	+	1,169
6	+	2,294
7	+	1,435
8	+	45,643
9	+	20,040
10	+	30,793
11	+	6,792
12	+	5,495
13	+	15,876
14	+	56,574
15	+	16,312
16	+	19,303
17	+	13,871
18	++	0,457
19	+	>100

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
20	+	3,497
21	++	0,302
22	+	16,691
23	++	0,571
24	+	>100
25	+	30,863

[Tabla 3-2]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
26	+	17,596
27	++	0,848
28	+	2,815
29	+	5,739
30	+	8,609
31	+	1,353
32	+	>100
33	+	1,814
34	+	33,181
35	+	>100
36	++	0,626
37	+	3,959
38	+	12,022
39	+	4,522
40	+	2,469
41	+	68,593



Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
42	+	5,564
43	+	3,920
44	+	>100
45	++	0,247
46	+	6,486
47	+	4,909
48	++	0,639
49	+	1,787
50	++	0,100

[Tabla 3-3]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
51	+	2,590
52	+	4,010
53	++	0,567
54	+	21,913
55	+	19,786
56	+	>100
57	+	5,621
58	++	0,195
59	++	0,772
60	+	2,037
61	++	0,294
62	+	15,728
63	+	8,484

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
64	+	17,963
65	+	>100
66	+	66,305
67	+	4,199
68	++	0,624
69	+	16,015
70	+	2,213
71	+	10,220
72	+	4,424
73	+	4,814
74	+	3,317
75	+	6,783

[Tabla 3-4]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
76	+	1,754
77	+	2,497
78	+	1,358
79	++	0,696
80	+	8,245
81	+	2,762
82	+	67,348
83	+	1,141
84	+	42,066
85	+	23,099

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
86	++	0,378
87	++	0,669
88	+	2,526
89	+	2,147
90	++	0,474
91	+++	0,072
92	++	0,405
93	+	29,507
94	+++	0,049
95	+	7,831
96	+	6,568
97	++	0,849
98	+	2,423
99	++	0,718
100	+	6,148

[Tabla 3-5]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
101	+	10,296
102	++	0,323
103	++	0,151
104	++	0,279
105	++	0,259
106	++	0,461
107	+	2,613

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
108	++	0,462
109	+	1,317
110	+	2,488
111	+	>10
112	+	1,230
113	+	1,113
114	+++	0,051
115	++	0,417
116	++	0,601
117	++	0,909
118	++	0,839
119	+	1,005
120	++	0,174
121	+	3,676
122	+++	0,049
123	++	0,877
124	++	0,736
125	++	0,227

[Tabla 3-6]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
126	+	>10
127	+	>10
128	+	2,395
129	++	0,864

## ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
130	+	>10
131	+	>10
132	++	0,694
133	+	2,498
134	+	>10
135	+	>1
136	+++	0,025
137	+	1,007
138	+	>10
139	+	>10
140	+	2,402
141	+++	0,077
142	++	0,543
143	+	>10
144	+	1,122
145	+	1,382
146	++	0,213
147	+	1,729
148	+	8,450
149	+	1,220
150	+	6,838

[Tabla 3-7]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
151	+	5,213
152	+++	0,054
153	+++	0,036
154	++	0,309
155	++	0,805
156	++	0,464
157	++	0,358
158	++	0,221
159	++	0,318
160	+	2,538
161	+	2,113
162	+	2,886
163	++	0,232
164	+	2,747
165	++	0,957
166	+	5,899
167	+	1,947
168	+	>10
169	+	7,362
170	+	6,735
171	++	0,951
172	++	0,779
173	+	>10
174	+++	0,066

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
175	++	0,517

[Tabla 3-8]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
176	+	8,013
177	+	9,189
178	+	>10
179	+	1,340
180	+	>10
181	+	1,514
182	+	>10
183	+	>10
184	+	>10
185	+++	0,053
186	+	5,906
187	+	2,478
188	++	0,383
189	+	6,000
190	+	>10
191	++	0,216
192	++	0,182
193	++	0,560
194	++	0,368
195	+	5,485
196	++	0,475

## ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
197	++	0,298
198	++	0,126
199	++	0,182
200	++	0,236

[Tabla 3-9]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
201	++	0,162
202	++	0,247
203	++	0,423
204	+	>10
205	++	0,707
206	+	2,240
207	++	0,998
208	++	0,677
209	++	0,281
210	+	1,327
211	+	1,012
212	++	0,685
213	++	0,173
214	++	0,345
215	+	4,599
216	+	2,565
217	+	5,329
218	+	1,837



ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
219	+	>10
220	++	0,488
221	+	>10
222	+	5,391
223	+	2,327
224	++	0,214
225	++	0,619

[Tabla 3-10]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
226	+	1,142
227	+	1,048
228	+	2,192
229	++	0,552
230	+	3,712
231	+	3,607
232	+	1,988
233	++	0,142
234	+++	0,058
235	++	0,803
236	++	0,355
237	+	1,999
238	++	0,252
239	++	0,178
240	++	0,149

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
241	+++	0,098
242	+++	0,086
243	+++	0,075
244	+	2,929
245	++	0,190
246	++	0,809
247	++	0,547
248	+	1,019
249	++	0,719
250	+	1,609

[Tabla 3-11]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
251	+	>10
252	+	1,273
253	+	1,947
254	+	1,131
255	+	1,078
256	+	1,003
257	++	0,567
258	+	2,625
259	+	1,386
260	+	2,813
261	+	1,404
262	+	1,365

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
263	++	0,133
264	+	1,169
265	+	1,258
266	+	1,556
267	+	1,197
268	+	>10
269	+	1,338
270	++	0,533
271	+++	0,056
272	++	0,342
273	++	0,396
274	+	7,487
275	++	0,278

[Tabla 3-12]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
276	+	1,013
277	++	0,125
278	++	0,862
279	+	1,849
280	+	1,514
281	+	1,000
282	++	0,226
283	++	0,571
284	+	1,168

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
285	+++	0,020
286	+++	0,017
287	+	>10
288	++	0,635
289	++	0,641
290	++	0,793
291	+	5,826
292	+	2,571
293	+	4,947
294	++	0,710
295	++	0,861
296	++	0,180
297	+	3,034
298	++	0,177
299	++	0,235
300	++	0,114

[Tabla 3-13]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
301	+	1,586
302	+	1,167
303	++	0,755
304	++	0,723
305	++	0,562
306	++	0,453

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
307	+	3,198
308	+	2,666
309	+	>10
310	+	>10
311	+	7,151
312	+	1,824
313	+	>10
314	+	>10
315	+	6,371
316	+	4,480
317	+	2,313
318	++	0,553
319	+	3,086
320	+	8,765
321	+	5,385
322	+	2,503
323	++	0,362
324	++	0,203
325	+	1,080

[Tabla 3-14]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
326	++	0,303
327	+	2,941

ES 2 543 094 T3

328	+++	0,078
329	+++	0,066
330	++	0,125
331	+	1,415
332	++	0,912
333	++	0,924
334	++	0,674
335	+++	0,080
336	+	>10
337	++	0,499
338	+	>1
339	++	0,177
340	+	1,594
341	+++	0,079
342	+++	0,047
343	+++	0,053
344	+	>1
345	++	0,121
346	++	0,200
347	+++	0,088
348	++	0,634
349	++	0,126
350	++	0,152

[Tabla 3-15]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
351	++	0,168
352	++	0,109
353	+	7,398
354	+++	0,071
355	+++	0,040
356	+++	0,053
357	+	1,939
358	+++	0,034
359	++	0,187
360	++	0,548
361	++	0,436
362	+	1,077
363	+++	0,047
364	++	0,178
365	+	1,327
366	+	2,170
367	+	>1
368	++	0,180
369	+++	0,081
370	++	0,114
371	++	0,617
372	++	0,564
373	+++	0,049
374	+++	0,049

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
375	+++	0,050

[Tabla 3-16]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
376	+++	0,085
377	++	0,189
378	++	0,703
379	++	0,351
380	+	1,490
381	++	0,495
382	++	0,863
383	+	1,225
384	++	0,219
385	++	0,234
386	+++	0,089
387	+++	0,063
388	+++	0,063
389	++	0,822
390	++	0,954
391	++	0,485
392	++	0,200
393	++	0,176
394	+++	0,058
395	++	0,699
396	++	0,627



## ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
397	++	0,424
398	++	0,119
399	++	0,149
400	+	7,077

[Tabla 3-17]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
401	++	0,554
402	+	>10
403	+	>10
404	++	0,195
405	+	6,377
406	+++	0,025
407	+++	0,031
408	+++	0,065
409	+++	0,067
410	++	0,154
411	+++	0,066
412	+++	0,022
413	+	1,230
414	+++	0,032
415	+	9,190
416	++	0,104
417	+	>1
418	+	6,065

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
419	++	0,504
420	++	0,225
421	++	0,233
422	+++	0,023
423	+++	0,021
424	+++	0,023
425	+++	0,021

[Tabla 3-18]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
426	+++	0,024
427	+++	0,020
428	+++	0,025
429	+++	0,019
430	+++	0,064
431	++	0,250
432	++	0,247
433	++	0,388
434	++	0,561
435	+++	0,039
436	+++	0,065
437	+++	0,060
438	++	0,112
439	+++	0,034
440	+++	0,032

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
441	+++	0,036
442	+++	0,040
443	+	1,152
444	+	3,934
445	++	0,605
446	++	0,565
447	++	0,202
448	++	0,381
449	+++	0,047
450	++	0,442

[Tabla 3-19]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
451	++	0,102
452	+	2,719
453	+++	0,028
454	+++	0,064
455	+++	0,026
456	+++	0,045
457	+++	0,030
458	+++	0,039
459	++	0,185
460	+++	0,030
461	+++	0,030
462	+	5,979

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
463	+++	0,047
464	+++	0,042
465	+++	0,061
466	+++	0,055
467	+++	0,018
468	++	0,327
469	++	0,193
470	++	0,168
471	+++	0,026
472	++	0,184
473	+++	0,090
474	+++	0,019
475	+++	0,020

[Tabla 3-20]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
476	+++	0,053
477	+++	0,018
478	++	0,433
479	+	>10
480	++	0,553
481	++	0,251
482	+++	0,040
483	++	0,542
484	+++	0,024

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
485	++	0,117
486	+++	0,055
487	+++	0,064
488	+++	0,052
489	+++	0,022
490	++	0,223
491	+++	0,020
492	+++	0,040
493	+++	0,039
494	+++	0,044
495	++	0,119
496	+++	0,023
497	+++	0,031
498	+++	0,047
499	+++	0,039
500	+++	0,031

[Tabla 3-21]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
501	+++	0,032
502	+++	0,048
503	+++	0,045
504	+++	0,019
505	+++	0,046
506	+++	0,030

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
507	+++	0,026
508	+++	0,048
509	+++	0,051
510	+++	0,062
511	+++	0,056
512	+++	0,038
513	+++	0,032
514	+++	0,058
515	+++	0,038
516	++	0,110
517	+++	0,057
518	+++	0,054
519	++	0,418
520	+	3,330
521	+++	0,036
522	+++	0,061
523	+++	0,048
524	+++	0,087
525	++	0,677

[Tabla 3-22]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
526	++	0,397
527	+++	0,079
528	+++	0,049

## ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
529	+++	0,017
530	+++	0,043
531	+++	0,020
532	+++	0,016
533	+++	0,015
534	+++	0,016
535	++	0,197
536	+++	0,054
537	+++	0,035
538	+++	0,026
539	+++	0,027
540	+++	0,016
541	+++	0,015
542	+++	0,015
543	+++	0,036
544	+++	0,022
545	+++	0,017
546	+++	0,015
547	+++	0,062
548	+++	0,016
549	+++	0,027
550	+++	0,069

[Tabla 3-23]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
551	++	0,109
552	+++	0,017
553	+++	0,018
554	+++	0,020
555	+	>1
556	+++	0,053
557	+++	0,077
558	+++	0,081
559	+	>1
560	++	0,970
561	+++	0,050
562	+++	0,059
563	+++	0,063
564	++	0,105
565	+++	0,018
566	+++	0,021
567	+	>1
568	+++	0,083
569	+++	0,044
570	++	0,110
571	+++	0,050
572	++	0,109
573	+++	0,018
574	+++	0,052



ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
575	+++	0,036

[Tabla 3-24]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
576	+++	0,030
577	+++	0,023
578	+++	0,078
579	+++	0,019
580	+++	0,021
581	+++	0,019
582	+++	0,021
583	+++	0,064
584	+++	0,077
585	+++	0,026
586	++	0,513
587	+++	0,021
588	+++	0,029
589	+++	0,025
590	+	5,922
591	+	>1
592	+	>1
593	+	>1
594	+++	0,048
595	+++	0,022
596	+++	0,041

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
597	+	>1
598	++	0,653
599	+++	0,033
600	+	>1

[Tabla 3-25]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
601	+	>1
602	+	>1
603	++	0,228
604	+++	0,035
605	+++	0,019
606	+++	0,028
607	+++	0,045
608	+	>1
609	+	>1
610	+++	0,041
611	++	0,329
612	+++	0,047
613	+++	0,076
614	+++	0,037
615	++	0,105
616	++	0,192
617	+++	0,084
618	+++	0,056

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
619	+++	0,033
620	+++	0,065
621	+++	0,065
622	+++	0,033
623	++	0,133
624	+++	0,014
625	+	>1

[Tabla 3-26]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
626	++	0,674
627	+	>1
628	+++	0,058
629	+++	0,045
630	+++	0,020
631	+++	0,062
632	++	0,195
633	++	0,560
634	++	0,100
635	++	0,515
636	++	0,239
637	+	>1
638	++	0,127
639	+++	0,063
640	++	0,732

## ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
641	++	0,510
642	+	>1
643	++	0,184
644	++	0,130
645	+++	0,037
646	+++	0,040
647	++	0,169
648	+++	0,044
649	+++	0,037
650	+++	0,036

[Tabla 3-27]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
651	+++	0,025
652	+++	0,036
653	+++	0,037
654	+++	0,055
655	+++	0,073
656	++	0,172
657	+++	0,020
658	+++	0,071
659	+++	0,016
660	+++	0,017
661	+++	0,059
662	+++	0,034

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
663	+++	0,018
664	+++	0,015
665	+++	0,023
666	+++	0,027
667	+++	0,015
668	+++	0,017
669	+++	0,017
670	ND	ND
671	+	1,443
672	ND	ND
673	+++	0,022
674	+++	0,030
675	ND	ND

[Tabla 3-28]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
676	ND	ND
677	ND	ND
678	ND	ND
679	ND	ND
680	ND	ND
681	ND	ND
682	+++	0,079
683	ND	ND
684	ND	ND

ES 2 543 094 T3

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
685	++	0,338
686	ND	ND
687	+++	0,051
688	ND	ND
689	ND	ND
690	ND	ND
691	+++	0,030
692	ND	ND
693	ND	ND
694	ND	ND
695	ND	ND
696	ND	ND
697	ND	ND
698	ND	ND
699	ND	ND
700	ND	ND

[Tabla 3-29]

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		Cl <sub>50</sub> (µmol/L)
701	ND	ND
702	+++	0,030
703	+++	0,020
704	ND	ND
705	ND	ND
706	+++	0,031

Compuesto nº	Actividad inhibidora de PDHK	
		CI <sub>50</sub> (µmol/L)
707	+++	0,019

Como se desprende del Ejemplo Experimental 1 mencionado más arriba, el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de la actividad PDHK.

5 De la misma, se sugiere que el compuesto de la presente invención proporciona un efecto de fuerte inhibición de PDHK.

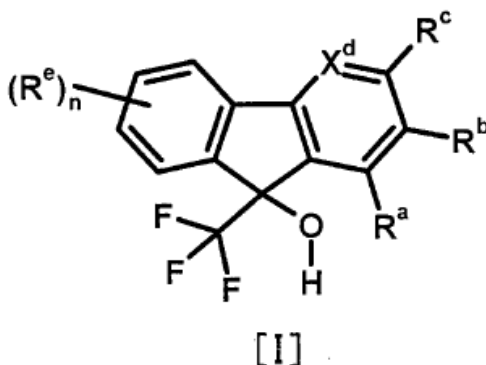
10 Por ello, mediante la inhibición de PDHK, el compuesto de la presente invención activa efectivamente piruvato dehidrogenasa (PDH), y puede proporcionar un agente para el tratamiento o profilaxis de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer y similar. Además, el compuesto de la presente invención puede proporcionar un agente para el tratamiento o profilaxis de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar.

#### APLICABILIDAD INDUSTRIAL

15 La presente invención es útil para el tratamiento o profilaxis y similar de diabetes (por ejemplo, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, etc.), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer y similar. Además, la presente invención es útil para el tratamiento o profilaxis y similar de complicaciones diabéticas (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata etc.), isquemia cerebral, apoplejía cerebral o hipertensión pulmonar.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula [I] o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



5 donde,

R<sup>a</sup> es

- (1) un átomo de hidrógeno, o
- (2) un átomo de halógeno;

R<sup>b</sup> es

- 10 (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo A,
- 15 (4) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (5) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (6) un grupo ciano,
- 20 (7)-C(=O)-R<sup>b1</sup> donde R<sup>b1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (8)-C(=O)-OR<sup>b2</sup> donde R<sup>b2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 25 (9)-C(=O)-NR<sup>b3</sup>R<sup>b4</sup> donde R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (10) -C(=O)-NR<sup>b5</sup>-OR<sup>b6</sup> donde R<sup>b5</sup> y R<sup>b6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 30 (11) -OR<sup>b7</sup> donde R<sup>b7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (12) -NR<sup>b8</sup>R<sup>b9</sup> donde R<sup>b8</sup> y R<sup>b9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 35 (13) -NR<sup>b10</sup>-C(=O)-R<sup>b11</sup> donde R<sup>b10</sup> y R<sup>b11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del

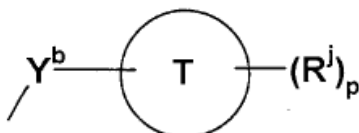


siguiente grupo B,

(14)  $-NR^{b12}-C(=O)-OR^{b13}$  donde  $R^{b12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y  $R^{b13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

(15)  $-O-C(=O)-NR^{b14}R^{b15}$  donde  $R^{b14}$  y  $R^{b15}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o

(16) un grupo representado por la siguiente fórmula:



donde

$Y^b$  es

- (i) un enlace simple,
- (ii) un alquileo  $C_{1-6}$ ,
- (iii) un alquenileno  $C_{2-6}$ ,
- (iv)  $-O-(CH_2)_{n1}-$  donde  $n1$  es un número entero de 0, o 1 a 4,
- (v)  $-O-(CH_2)_{n2}-C(=O)-$  donde  $n2$  es un número entero de 0, o 1 a 4,
- (vi)  $-C(=O)-$ , o
- (vii)  $-NR^{b16}-$  donde  $R^{b16}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B;

anillo T es

- (i) un grupo arilo  $C_{6-10}$ ,
- (ii) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,
- (iii) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$ ,
- (iv) un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo, o
- (v) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo,

$R^j$  son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del siguiente grupo D, y p es un número entero de 0, o 1 a 4;

$R^c$  es

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un átomo de halógeno,
- (3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (4)  $-C(=O)-OR^{c1}$  donde  $R^{c1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (5)  $-OR^{c2}$  donde  $R^{c2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (6)  $-NR^{c3}R^{c4}$  donde  $R^{c3}$  y  $R^{c4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo

alquilo C<sub>1-6</sub>, o

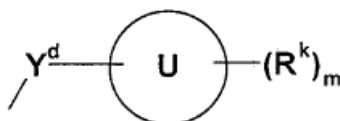
(7) -NR<sup>c5</sup>-C(=O)-R<sup>c6</sup> donde R<sup>c5</sup> y R<sup>c6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>d</sup> es

- 5 (1) un átomo de nitrógeno, o  
 (2) C-R<sup>d</sup>

donde R<sup>d</sup> es

- (i) un átomo de hidrógeno,  
 (ii) un átomo de halógeno,  
 10 (iii) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo A,  
 (iv) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,  
 15 (v) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,  
 (vi) un grupo ciano,  
 (vii) -C(=O)-R<sup>d1</sup> donde R<sup>d1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 20 (viii) -C(=O)-OR<sup>d2</sup> donde R<sup>d2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 (ix) -C(=O)-NR<sup>d3</sup>R<sup>d4</sup> donde R<sup>d3</sup> y R<sup>d4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 25 (x) -C(=O)-NR<sup>d5</sup>-OR<sup>d6</sup> donde R<sup>d5</sup> y R<sup>d6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 (xi) -OR<sup>d7</sup> donde R<sup>d7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 30 (xii) -NR<sup>d8</sup>R<sup>d9</sup> donde R<sup>d8</sup> y R<sup>d9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 (xiii) -NR<sup>d10</sup>-C(=O)-R<sup>d11</sup> donde R<sup>d10</sup> y R<sup>d11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,  
 35 (xiv) -NR<sup>d12</sup>-C(=O)-OR<sup>d13</sup> donde R<sup>d12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y R<sup>d13</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, o  
 (xv) un grupo representado por la siguiente fórmula:



40 donde

$Y^d$  es

- (I) un enlace simple, o
- (II)  $-C(=O)-$ ,

anillo U es

- 5 (I) un grupo arilo  $C_{6-10}$ ,
- (II) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ ,
- (III) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$ ,
- (IV) un grupo heterocíclico aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo, o
- 10 (V) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico que contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo,

$R^k$  son iguales o diferentes y cada uno es un sustituyente seleccionado del siguiente grupo D, y

- 15 m es un número entero de 0, o 1 a 4;

$R^e$  son iguales o diferentes y cada uno es,

- (1) un átomo de halógeno, o
- (2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C; y

- 20 n es un número entero de 0, o 1 a 3,

siempre y cuando  $X^d$  es  $C-R^d$ , y  $R^d$  es un átomo de hidrógeno, al menos uno de  $R^a$ ,  $R^b$  y  $R^d$  no es un átomo de hidrógeno.

El grupo A se selecciona del grupo que consiste en

- (a) un átomo de halógeno,
- 25 (b) un grupo ciano,
- (c)  $-C(=O)-R^{A1}$  donde  $R^{A1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (d)  $-C(=O)-OR^{A2}$  donde  $R^{A2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 30 (e)  $-C(=O)-NR^{A3}R^{A4}$  donde  $R^{A3}$  y  $R^{A4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (f)  $-C(=O)-NR^{A5}-OR^{A6}$  donde  $R^{A5}$  y  $R^{A6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 35 (g)  $-OR^{A7}$  donde  $R^{A7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (h)  $-NR^{A8}R^{A9}$  donde  $R^{A8}$  y  $R^{A9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- 40 (i)  $-NR^{A10}-C(=O)-R^{A11}$  donde  $R^{A10}$  y  $R^{A11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (j)  $-NR^{A12}-C(=O)-OR^{A13}$  donde  $R^{A12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente

sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y  $R^{A13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,

- 5 (k)  $-S(=O)_2-R^{A14}$  donde  $R^{A14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B,
- (l)  $-S(=O)_2-OR^{A15}$  donde  $R^{A15}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo B, y
- (m)  $-Si-(CH_2-CH_3)_3$ .

El grupo B se selecciona del grupo que consiste en

- 10 (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,
- (c)  $-C(=O)-R^{B1}$  donde  $R^{B1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 15 (d)  $-C(=O)-OR^{B2}$  donde  $R^{B2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (e)  $-C(=O)-NR^{B3}R^{B4}$  donde  $R^{B3}$  y  $R^{B4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 20 (f)  $-C(=O)-NR^{B5}-OR^{B6}$  donde  $R^{B5}$  y  $R^{B6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (g)  $-OR^{B7}$  donde  $R^{B7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 25 (h)  $-NR^{B8}R^{B9}$  donde  $R^{B8}$  y  $R^{B9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (i)  $-NR^{B10}-C(=O)-R^{B11}$  donde  $R^{B10}$  y  $R^{B11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 30 (j)  $-NR^{B12}-S(=O)_2-R^{B13}$  donde  $R^{B12}$  y  $R^{B13}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- 35 (k)  $-NR^{B14}-C(=O)-OR^{B15}$  donde  $R^{B14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C, y  $R^{B15}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C,
- (l)  $-S(=O)_2-R^{B16}$  donde  $R^{B16}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C, y
- 40 (m)  $-S(=O)_2-OR^{B17}$  donde  $R^{B17}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo C.

El grupo C se selecciona del grupo que consiste en

- (a) un átomo de halógeno,
- (b)  $-C(=O)-R^{C1}$  donde  $R^{C1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 átomo de halógenos,
- 45 (c)  $-C(=O)-OR^{C2}$  donde  $R^{C2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y
- (d)  $-OR^{C3}$  donde  $R^{C3}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

E grupo D se selecciona del grupo que consiste en

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- 5 (c) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (d) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 10 (e) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (f) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 grupos alquilo  $C_{1-6}$  (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- 15 (g) un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (h) un grupo cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (i) un grupo ciano,
- 20 (j)  $-C(=O)R^{D1}$  donde  $R^{D1}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo E, o un grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F (el grupo heterocíclico no aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),
- 25 (k)  $-C(=O)-OR^{D2}$  donde  $R^{D2}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (l)  $-C(=O)-NR^{D3}R^{D4}$  donde  $R^{D3}$  y  $R^{D4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- 30 (m)  $-C(=O)-NR^{D5}-OR^{D6}$  donde  $R^{D5}$  y  $R^{D6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (n)  $-OR^{D7}$  donde  $R^{D7}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- 35 (o)  $-NR^{D8}R^{D9}$  donde  $R^{D8}$  y  $R^{D9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- (p)  $-NR^{D10}-C(=O)-R^{D11}$  donde  $R^{D10}$  y  $R^{D11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- 40 (q)  $-NR^{D12}-C(=O)-OR^{D13}$  donde  $R^{D12}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E, y  $R^{D13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E,
- 45 (r)  $-S(=O)_2-R^{D14}$  donde  $R^{D14}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E, y
- (s)  $-S(=O)_2-OR^{D15}$  donde  $R^{D15}$  es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo E.

El grupo E se selecciona del grupo que consiste en

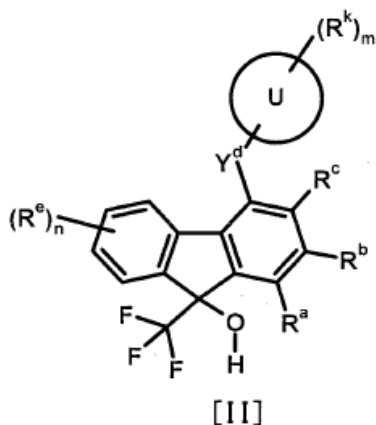
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,
- 5 (c)  $-C(=O)-R^{E1}$  donde  $R^{E1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (d)  $-C(=O)-OR^{E2}$  donde  $R^{E2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 10 (e)  $-C(=O)-NR^{E3}R^{E4}$  donde  $R^{E3}$  y  $R^{E4}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (f)  $-C(=O)-NR^{E5}-OR^{E6}$  donde  $R^{E5}$  y  $R^{E6}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 15 (g)  $-OR^{E7}$  donde  $R^{E7}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (h)  $-NR^{E8}R^{E9}$  donde  $R^{E8}$  y  $R^{E9}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 20 (i)  $-NR^{E10}-C(=O)-R^{E11}$  donde  $R^{E10}$  y  $R^{E11}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (j)  $-NR^{E12}-C(=O)-OR^{E13}$  donde  $R^{E12}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y  $R^{E13}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- 25 (k)  $-S(=O)_2-R^{E14}$  donde  $R^{E14}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,
- (l)  $-S(=O)_2-OR^{E15}$  donde  $R^{E15}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y
- 30 (m)  $-NR^{E16}-S(=O)_2-R^{E17}$  donde  $R^{E16}$  y  $R^{E17}$  son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ .

El grupo F se selecciona del grupo que consiste en

- (a)  $-(CH_2)_{nF1}-C(=O)-OR^{F1}$  donde  $R^{F1}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y  $nF1$  es un número entero de 0, o 1 a 4, y
- 35 (b)  $-(CH_2)_{nF2}-OR^{F2}$  donde  $R^{F2}$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , y  $nF2$  es un número entero de 0, o 1 a 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde  $X^d$  es  $C-R^d$  donde  $R^d$  es como se define en la reivindicación 1, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, que está representado por la siguiente fórmula [II], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:

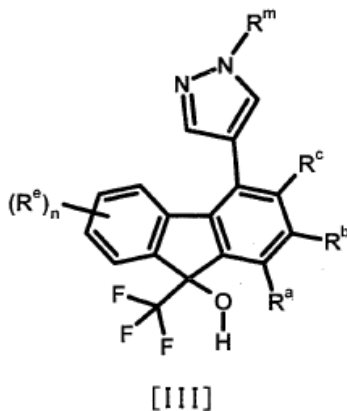


donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 1.

5 4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el anillo U es un grupo heterocíclico aromático monocíclico, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, donde  $Y^d$  es un enlace simple, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

10 6. El compuesto de la reivindicación 4, que está representado por la siguiente fórmula [III], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



En donde

$R^m$  es

15 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E,

(2) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo arilo  $C_{6-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(3) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo  $C_{3-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

20 (4) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un cicloalquilo con puente  $C_{5-10}$  opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

25 (5) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  sustituido por un grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 grupos alquilo  $C_{1-6}$  (el grupo heterocíclico aromático monocíclico contiene, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y tiene 3 a 7 átomos que constituyen el anillo),

(6) un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

(7) un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

5 otros símbolos son como se define en la reivindicación 1.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R<sup>m</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo E',

10 (2) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido por un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(3) un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> sustituido por un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(4) un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

15 (5) un cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

el grupo E' se selecciona del grupo que consiste en

(a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo ciano,

20 (c) -C(=O)-R<sup>E1</sup> donde R<sup>E1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(d) -C(=O)-OR<sup>E2</sup> donde R<sup>E2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

25 (e) -C(=O)-NR<sup>E3</sup>R<sup>E4</sup> donde R<sup>E3</sup> y R<sup>E4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(f) -C(=O)-NR<sup>E5</sup>-OR<sup>E6</sup> donde R<sup>E5</sup> y R<sup>E6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

30 (g) -OR<sup>E7</sup> donde R<sup>E7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

(h) -NR<sup>E8</sup>R<sup>E9</sup> donde R<sup>E8</sup> y R<sup>E9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

35 (i) -NR<sup>E10</sup>-C(=O)-R<sup>E11</sup> donde R<sup>E10</sup> y R<sup>E11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

40 (j) -NR<sup>E12</sup>-C(=O)-OR<sup>E13</sup> donde R<sup>E12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por iguales o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados del siguiente grupo F, y R<sup>E13</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

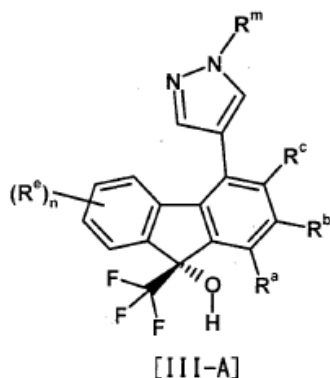
(k) -S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>E14</sup> donde R<sup>E14</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F, y

45 (l) -S(=O)<sub>2</sub>-OR<sup>E15</sup> donde R<sup>E15</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del siguiente grupo F,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.



8. El compuesto de la reivindicación 7, que está representado por la siguiente fórmula [III-A], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 7.

- 5 9. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sup>c</sup> es un átomo de hidrógeno, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.
10. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sup>b</sup> es
- (1) un átomo de hidrógeno,
  - (2) un átomo de halógeno,
  - 10 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo A,
  - (4) un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
  - 15 (5) un grupo alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo C,
  - (6) un grupo ciano,
  - (7) -C(=O)-R<sup>b1</sup> donde R<sup>b1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - 20 (8) -C(=O)-OR<sup>b2</sup> donde R<sup>b2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - (9) -C(=O)-NR<sup>b3</sup>R<sup>b4</sup> donde R<sup>b3</sup> y R<sup>b4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - 25 (10) -C(=O)-NR<sup>b5</sup>-OR<sup>b6</sup> donde R<sup>b5</sup> y R<sup>b6</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - (11) -OR<sup>b7</sup> donde R<sup>b7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - (12) -NR<sup>b8</sup>R<sup>b9</sup> donde R<sup>b8</sup> y R<sup>b9</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - 30 (13) -NR<sup>b10</sup>-C(=O)-R<sup>b11</sup> donde R<sup>b10</sup> y R<sup>b11</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,
  - 35 (14) -NR<sup>b12</sup>-C(=O)-OR<sup>b13</sup> donde R<sup>b12</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, y R<sup>b13</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B, o

(15)-O-C(=O)-NR<sup>b14</sup>R<sup>b15</sup> donde R<sup>b14</sup> y R<sup>b15</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo B,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

5 11. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 7, donde n es 0, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sup>m</sup> es

10 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

(i) -C(=O)-OR<sup>E2</sup> donde R<sup>E2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

15 (ii) -C(=O)-NR<sup>E3</sup>R<sup>E4</sup> donde R<sup>E3</sup> y R<sup>E4</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(iii) -OR<sup>E7</sup> donde R<sup>E7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

20 (iv) -NR<sup>E12</sup>-C(=O)-R<sup>E13</sup> donde R<sup>E12</sup> y R<sup>E13</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

(2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

25 (3) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sup>m</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados de

30 (i) -C(=O)-OR<sup>E2</sup> donde R<sup>E2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, y

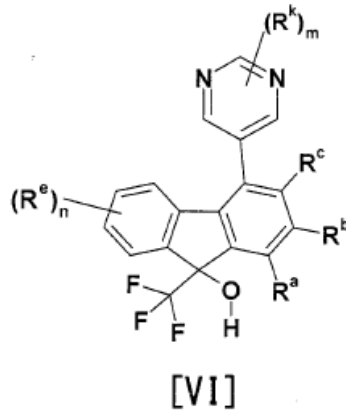
(ii) -OR<sup>E7</sup> donde R<sup>E7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

35 (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F, o

(3) un grupo cicloalquilo con puente C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo F,

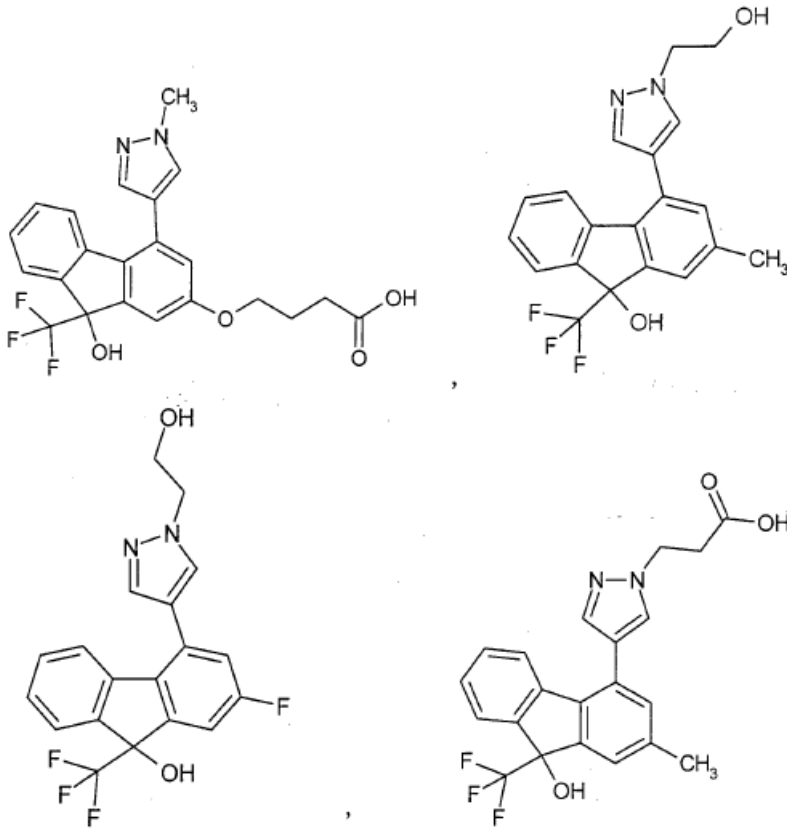
o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

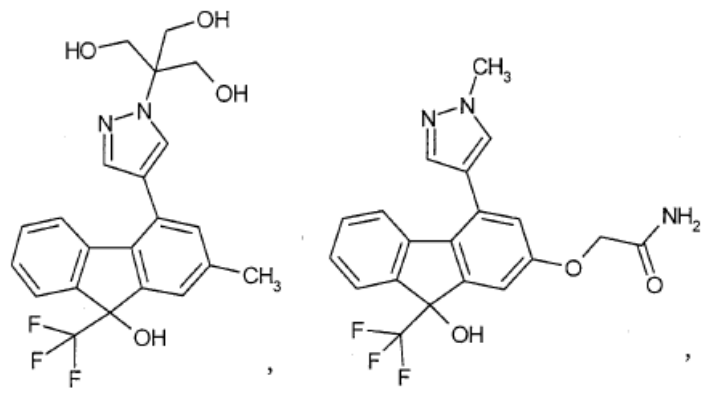
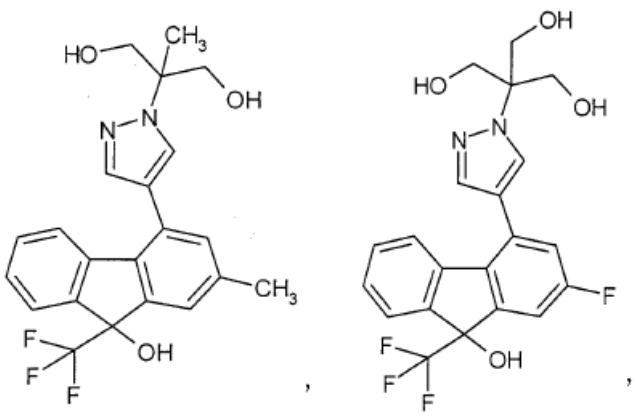
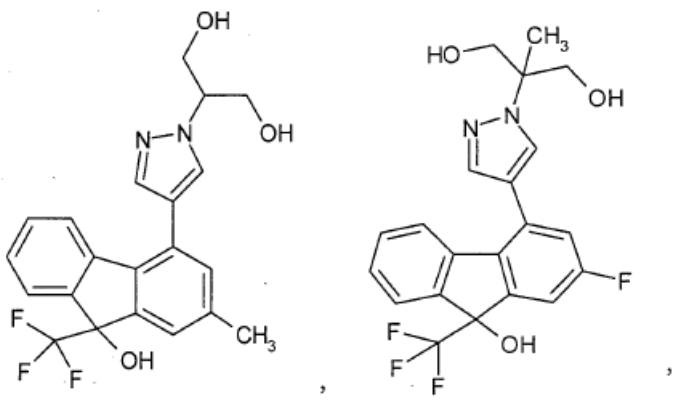
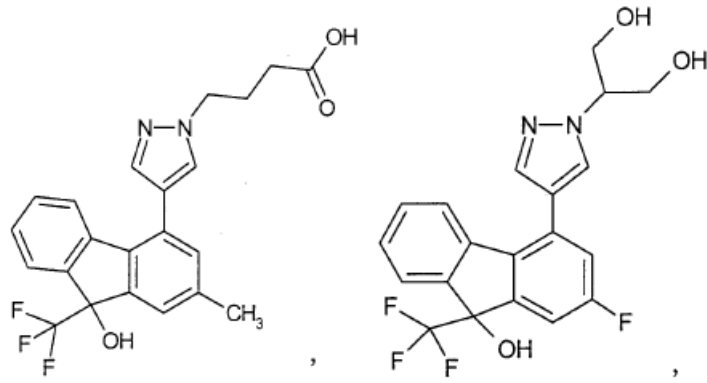
15. El compuesto de la reivindicación 4, que está representado por la siguiente fórmula [VI], o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:

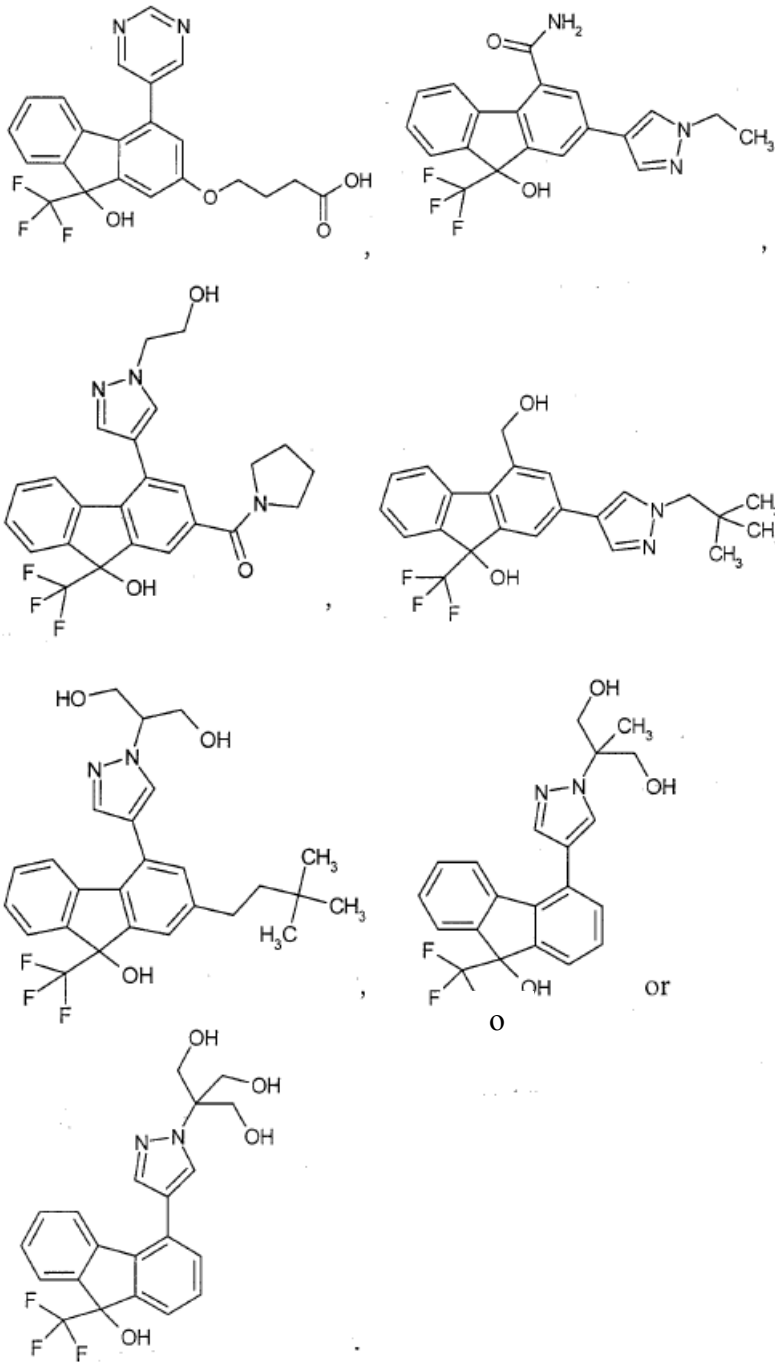


donde cada símbolo es como se define en la reivindicación 4.

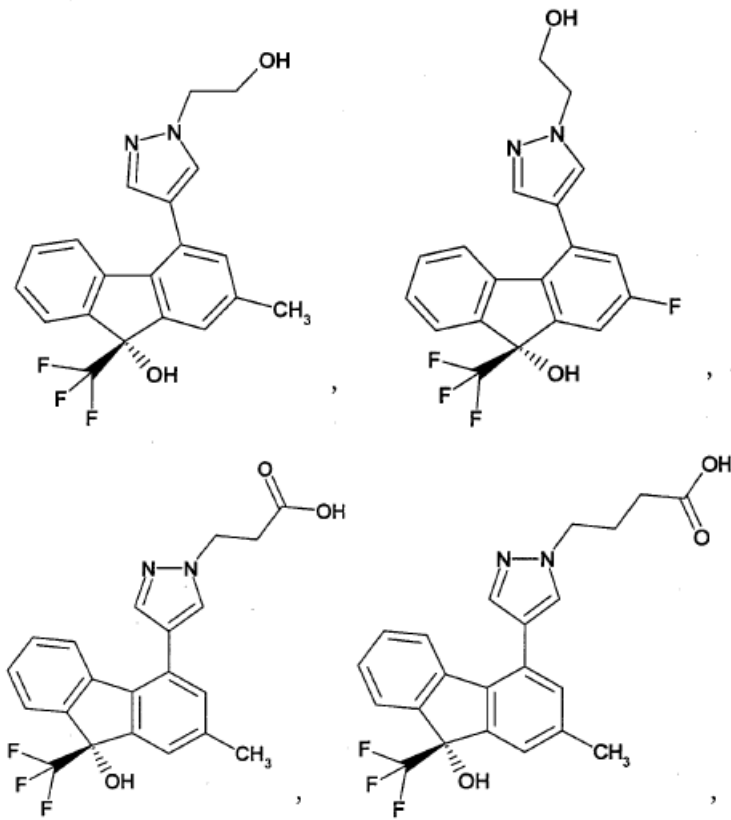
5 16. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:

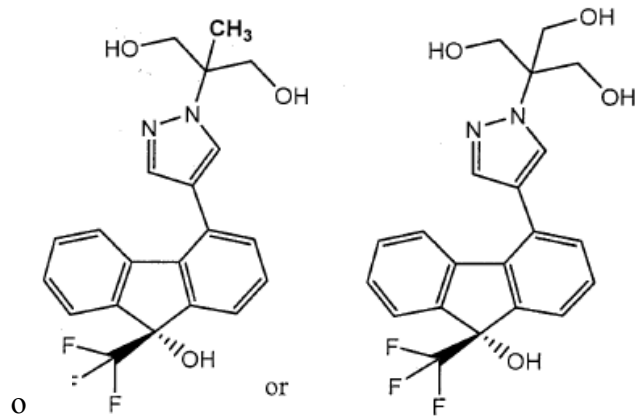
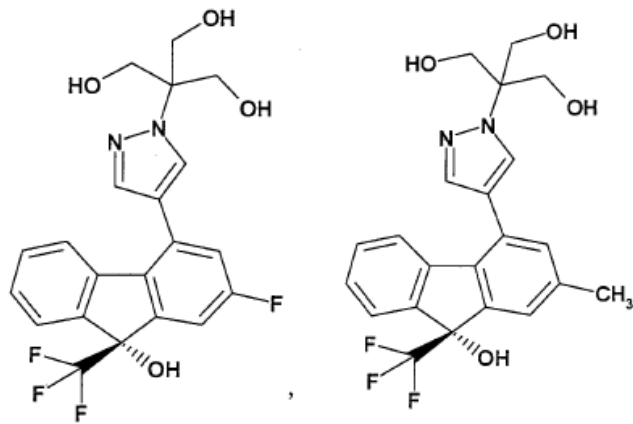
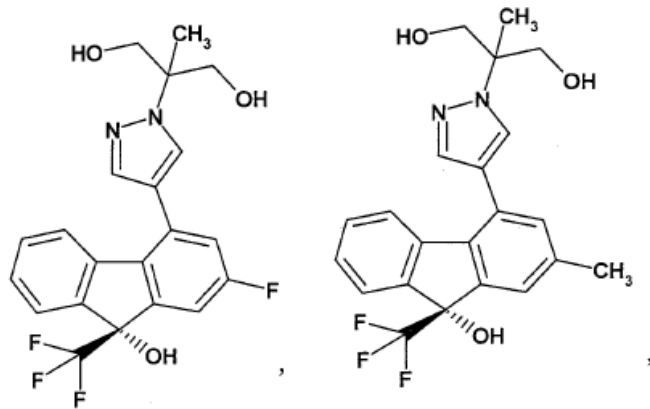
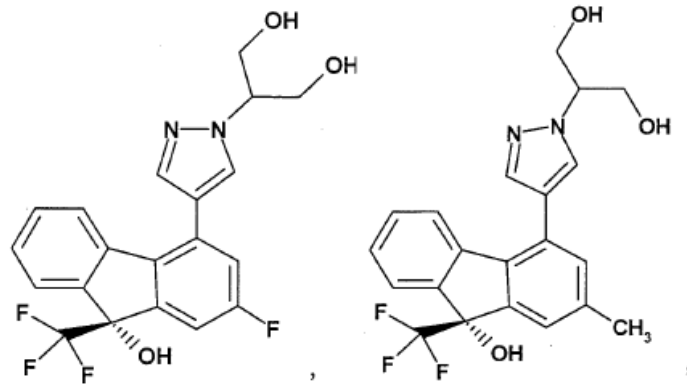




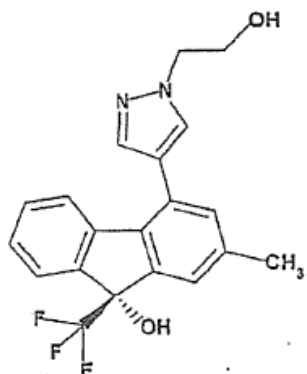


17. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:

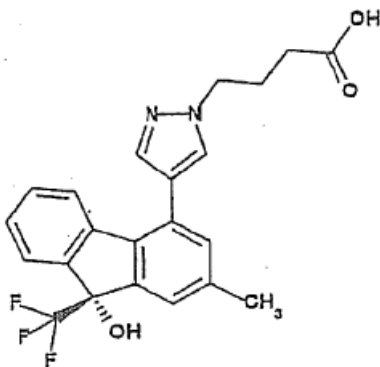




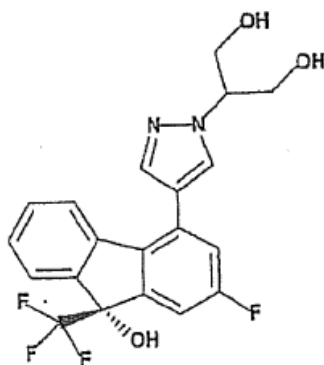
18. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



5 19. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:

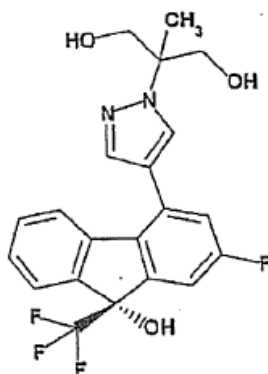


20. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:

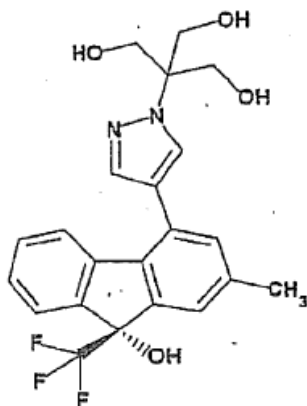




21. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



5 22. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo:



23. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

10 24. Un inhibidor de PDHK que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

25. Un inhibidor de PDHK2 que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

15 26. Un agente reductor del nivel de glucosa en sangre que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

27. Un agente reductor del nivel de lactato que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

20 28. Un agente para su uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer, que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo.

25 29. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la reducción del nivel de glucosa en sangre en un mamífero.

30. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para su uso en la reducción de nivel de lactato en un mamífero.

31. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer en un mamífero.
- 5 32. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un agente reductor del nivel de glucosa en sangre.
- 10 33. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un agente reductor del nivel de lactato.
34. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo para la producción de un agente para el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer.
- 15 35. Un kit comercial que comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, y (b) un material escrito que establezca que la composición farmacéutica puede o podría ser utilizada para el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer.
- 20 36. En envase comercial que comprende (a) una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, y (b) un material escrito que establezca que la composición farmacéutica puede o podría ser utilizada para el tratamiento o profilaxis de diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, neuropatía, retinopatía, nefropatía, catarata, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglucemia, dislipidemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, isquemia de miocardio, isquemia cerebral, apoplejía cerebral, hipertensión pulmonar, hiperlactacidemia, enfermedad mitocondrial, encefalomiopatía mitocondrial o cáncer.
- 25 30