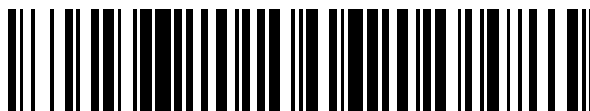


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 462**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2011 E 11832780 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2628741**

54 Título: **Nuevo compuesto de un mimético de giro inverso y un procedimiento de producción y uso del mismo**

30 Prioridad:

14.10.2010 KR 20100100490

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

30.11.2015

73 Titular/es:

**JW PHARMACEUTICAL CORPORATION (100.0%)
2477 (Secho-dong) Nambusunhwan-ro
Secho-gu, Seoul 137-864, KR**

72 Inventor/es:

**CHUNG, JAE-UK;
KIM, MI-JUNG;
LEE, YONG-SIL;
MA, SANG-HO;
CHO, YOUNG-SEOK;
LEE, SANG-HAK;
NA, YOUNG- JUN;
KANG, MYOUNG-JOO y
PARK, WOUL-SEONG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 552 462 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

Nuevo compuesto de un mimético de giro inverso y un procedimiento de producción y uso del mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de miméticos de giro inverso, un procedimiento de preparación de los mismos y su uso en el tratamiento de enfermedades, tal como leucemia mieloide aguda.

Técnica anterior

10 La selección aleatoria de moléculas para su posible actividad como agentes terapéuticos se ha realizado durante muchos años, como consecuencia de lo cual se han descubierto una serie de medicamentos importantes. Recientemente, se han desarrollado compuestos no peptídicos que imitan la estructura secundaria de giro inverso que se encuentran en las proteínas o péptidos biológicamente activos. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 5.440.013, y las Solicitudes PCT publicadas No. WO 94 / 003494A1, WO 01 / 000210A1, y WO 01 / 016135A2, todo para Kahn, cada una describe compuestos no peptídicos conformacionalmente restringidos, que imitan la estructura secundaria de giro inverso. Además, las Patentes Estadounidenses Nos. 5.929.237 y 6.013.458 que son una continuación en parte (CIP) de la misma, ambas para Kahn, describen compuestos conformacionalmente restringidos que imitan la estructura secundaria de regiones de giro inverso de péptidos y proteínas biológicamente activos. La síntesis e identificación de miméticos conformacionalmente restringidos de giro inverso y su aplicación a enfermedades fueron revisados por Obrecht (Advances in Med. Chem, 4, 1-68, 1999).

20 Como se mencionó anteriormente, se han hecho avances significativos en la síntesis e identificación de miméticos conformacionalmente restringidos de giro inverso, y se han desarrollado y se han provisto técnicas que sintetizan y seleccionan miembros de biblioteca de pantalla de pequeñas moléculas que imitan la estructura secundaria de péptidos, con el fin de identificar miembros de biblioteca bioactivos. En consecuencia, se han hecho intentos por buscar compuestos conformacionalmente restringidos y compuestos altamente bioactivos que imitan la estructura secundaria de las regiones de giro inverso de péptidos y proteínas biológicamente activos. Por ejemplo, miméticos de giro inverso, los procedimientos para su fabricación y bioactividades de los mismos se describen en las solicitudes PCT No. WO 04 / 093828A2, WO 05 / 116032A2, y WO 07 / 139346A1.

25 Se puede hacer referencia adicional a WO2009 / 051397, US7008941, WO2010 / 120112 y WO03 / 031448.

Aunque se han fabricado un gran número de miméticos de giro inverso mencionados anteriormente, continúan los esfuerzos por fabricar compuestos aplicables al tratamiento de enfermedades tales como cáncer, etc.

30 De especial mención es el esfuerzo que se ha centrado en el desarrollo de compuestos que bloquean firmemente una vía de señalización Wnt para reprimir eficazmente el crecimiento de células cancerígenas de leucemia mieloide aguda (LMA), que se sabe que tienen una vía de señalización Wnt activada.

Además, existe la necesidad de desarrollar procedimientos de fabricación de compuestos altamente bioactivos en una escala masiva una vez que se han encontrado.

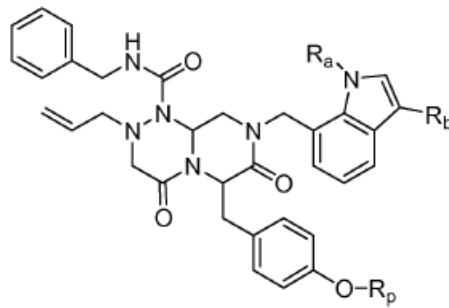
Divulgación de la invención**35 Problema técnico**

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que son altamente bioactivos, y un procedimiento de preparación de los mismos.

Solución técnica

40 Con el fin de lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula I más abajo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

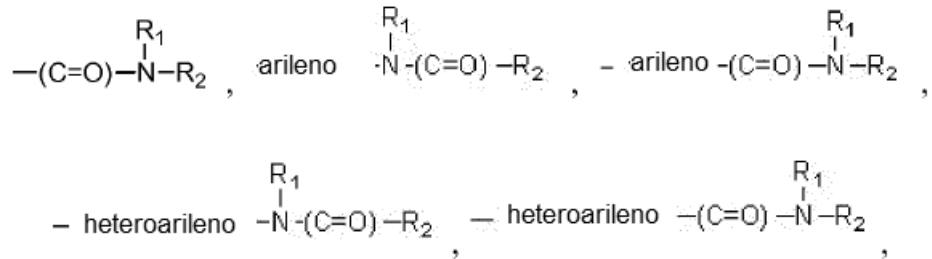
[Fórmula I]



en la que,

R_a es grupo alquilo C₁-C₆, grupo alquenilo C₂-C₆, o grupo alquinilo C₂-C₆;

R_b es



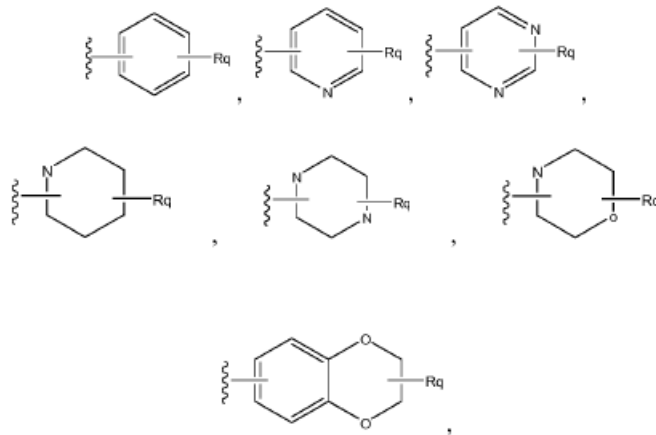
5

y

en las que,

R₁ es H o grupo alquilo C₁-C₅, y el grupo alquilo C₁-C₅ puede estar sustituido con al menos un R_q;

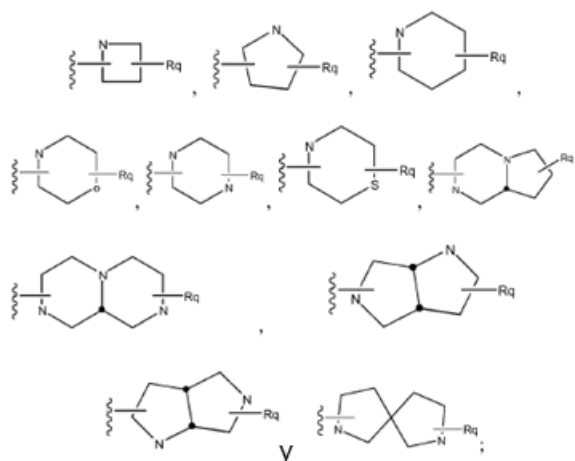
R₂ es H, grupo alquilo C₁-C₁₀, grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, grupo amino, grupo alcoxi C₁-C₁₀, grupo bencilo,



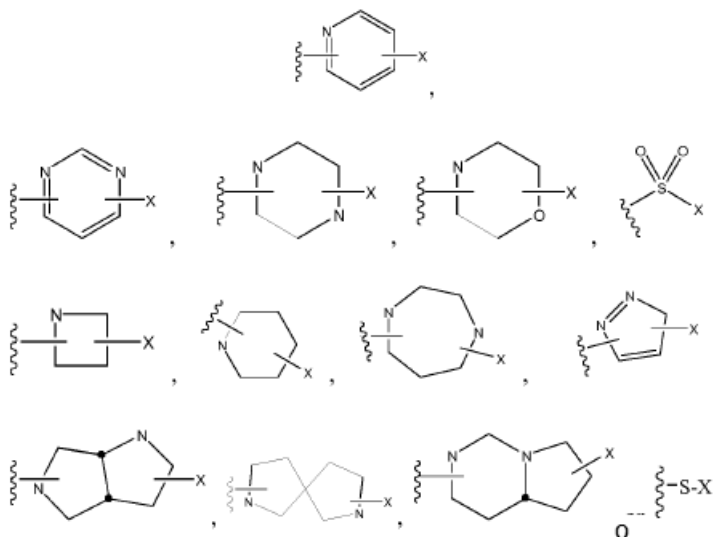
10

Y el grupo alquilo C₁-C₁₀, el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, el grupo amino, el grupo alcoxi C₁-C₁₀, y el grupo bencilo pueden estar sustituidos con al menos un R_q,

R₁ y R₂ pueden fusionarse con N, formando de ese modo un anillo cualquiera seleccionado del grupo que consiste en

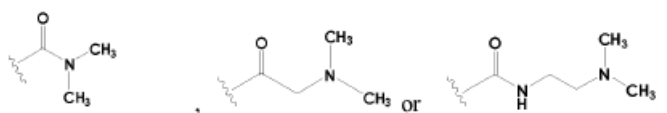


en las que Rq es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, amino, alcoxi C₁-C₁₀, halógeno, -OH, bencilo, acilo, fenilo, butiloxi carbonilo (BOC),



5 en las que X es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, acilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, fenilo, bencilo, un anillo heteroaromático C₁-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, amino, o -OH; y

R_p es H o -PO₃H₂, -HPO₃⁻Na⁺, -PO₃²⁻Na₂⁺, -PO₃²⁻K₂⁺, -PO₃²⁻Mg²⁺, -PO₃²⁻Ca²⁺,



10 Efectos ventajosos

La presente invención proporciona nuevos compuestos de miméticos de giro inverso, un procedimiento de preparación de los mismos, y el uso de los mismos de acuerdo a la presente invención, los nuevos compuestos pueden inhibir de forma eficaz la proliferación de células cancerígenas de leucemia mieloide aguda in vitro, y también suprime eficazmente el crecimiento de un tumor en el modelo de ratón de leucemia mieloide aguda. Por otra parte, los compuestos de la presente invención exhiben una baja actividad inhibidora de CYP3A4 y estabilidad metabólica hepática superior.

Los compuestos de la presente invención tienen alta solubilidad y por lo tanto se pueden utilizar ventajosamente como un medicamento, incluso cuando no se aplican a la forma de profármaco.

Además, tras la administración in vivo, los compuestos de la presente invención pueden exhibir una eficacia superior incluso cuando se inyectan en una dosis más pequeña o la frecuencia de inyección de los mismos es baja.

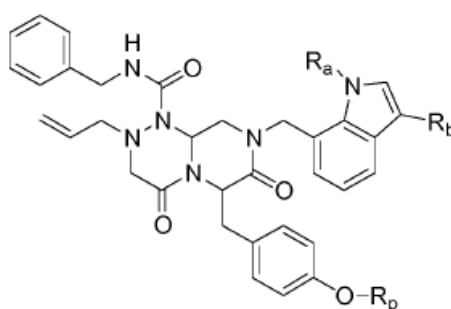
En el caso en que se utiliza el procedimiento de preparación de los compuestos de la presente invención, no sólo los compuestos de Fórmula I, sino también las estructuras miméticas de giro inverso pueden ser producidos en masa a escala industrial.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

De aquí en adelante, se dará una descripción detallada de la presente invención.

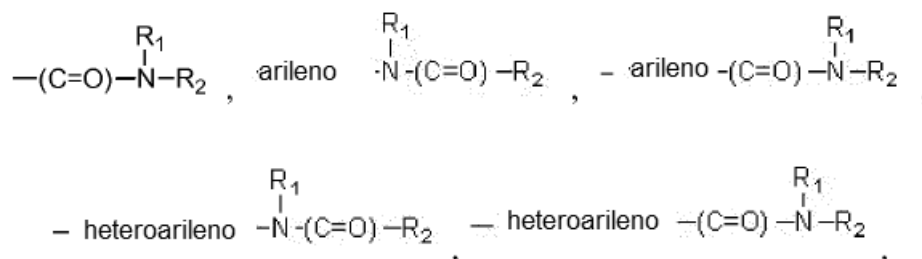
La presente invención proporciona un nuevo compuesto de mimético de giro inverso representado por la Fórmula I más abajo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de ese modo proporciona un compuesto útil como un agente terapéutico de leucemia mieloide aguda o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

[Fórmula I]



[0016] En la Fórmula I, R_a es grupo alquilo C₁-C₆, grupo alqueno C₂-C₆, o grupo alquino C₂-C₆;

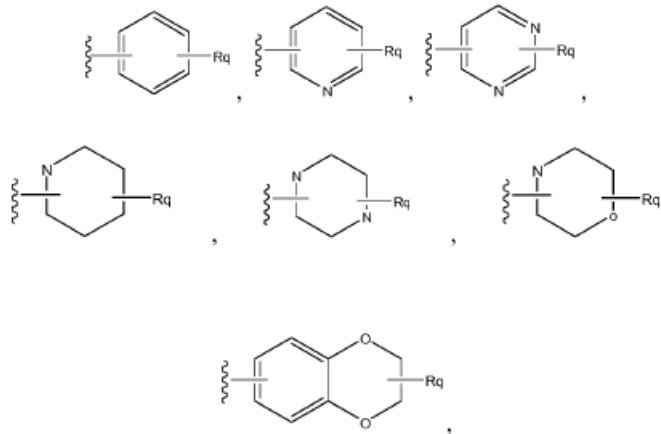
15 R_b es



en las que,

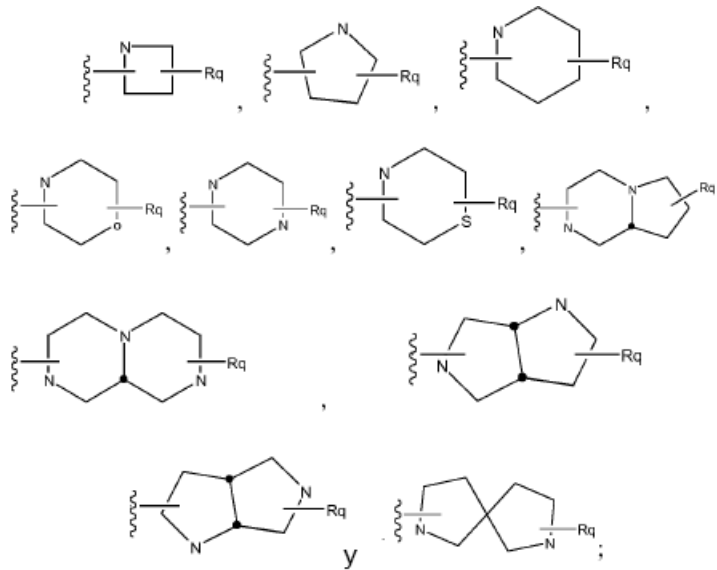
R₁ es H o grupo alquilo C₁-C₅, y el grupo alquilo C₁-C₅ puede estar sustituido con al menos un R_q;

R₂ es H, grupo alquilo C₁-C₁₀, grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, grupo amino, grupo alcoxi C₁-C₁₀, grupo bencilo,

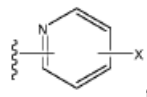


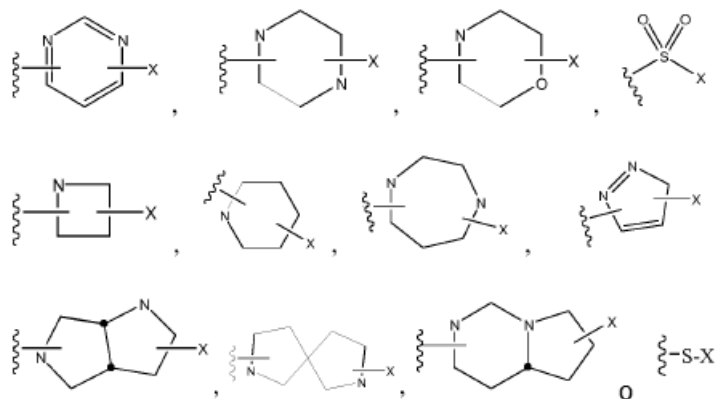
y el grupo alquilo C₁-C₁₀, el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, el grupo amino, el grupo alcoxi C₁-C₁₀, y el grupo bencilo puede estar sustituido con al menos un R_q,

- 5 R₁ y R₂ pueden fusionarse con N, formando de ese modo un anillo cualquiera seleccionado del grupo que consiste en



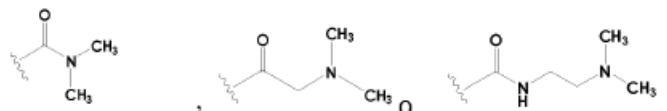
en las que R_q es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, amino, alcoxi C₁-C₁₀, halógeno, -OH, bencilo, acilo, fenilo, butiloxi carbonilo (BOC),





en las que X es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, acilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, fenilo, bencilo, un anillo heteroaromático C₁-C₁₀, heterocicloalquilamino C₃-C₁₀, o -OH; y

R_p es H o -PO₃H₂, -HPO₃⁻Na⁺, -PO₃²⁻Na²⁺, -PO₃²⁻K₂⁺, -PO₃²⁻Mg²⁺, -PO₃²⁻Ca²⁺,



5

En la presente invención, el grupo alquilo significa un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico.

En la presente invención, el grupo alcoxi significa un grupo lineal, alcoxi ramificado o cíclico.

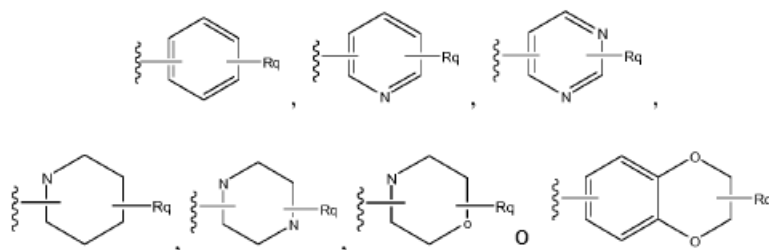
El grupo arileno o arilo puede ser un grupo arilo que tiene 5 a 12 carbonos, y puede incluir arilos monocíclicos o bicíclicos o tricíclicos, pero no se limita necesariamente a los mismos.

10 El grupo heteroarileno o heteroarilo puede ser un heteroarilo que tiene 2 a 11 carbonos, y puede incluir heteroarilos monocíclicos o bicíclicos o tricíclicos, pero no está necesariamente limitado a los mismos.

El grupo heterocicloalquilo puede ser un grupo heterocicloalquilo que tiene 2 a 6 átomos de carbono, pero no está necesariamente limitado a los mismos.

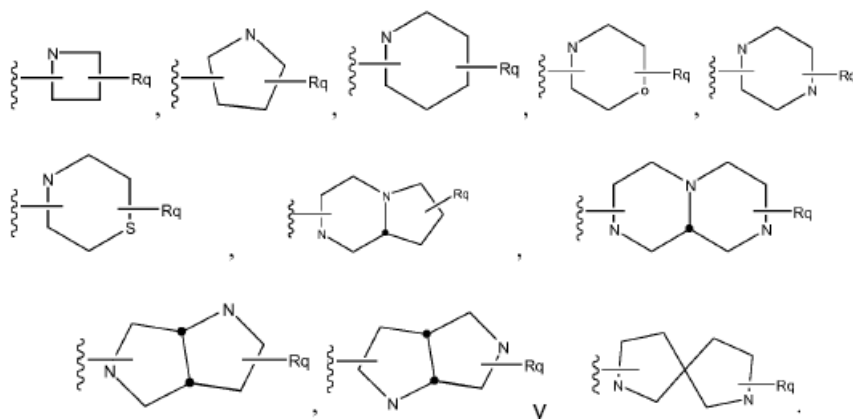
15 Específicamente, R₁ es H o un grupo alquilo C₁-C₅, en los que el grupo alquilo C₁-C₅ puede estar sustituido con al menos un R_q.

R₂ es H, un grupo alquilo C₁-C₁₀, un grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, un grupo amino, un grupo alcoxi C₁-C₁₀, un grupo bencilo,

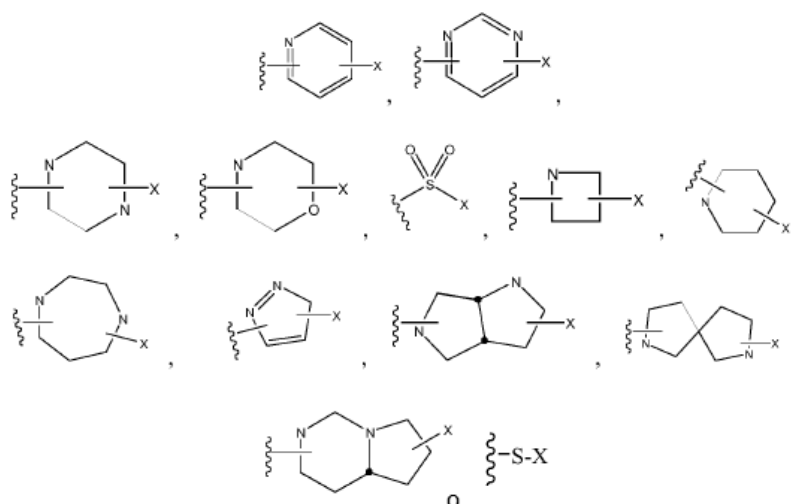


20 en las que el grupo alquilo C₁-C₁₀, el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, el grupo amino, el grupo alcoxi C₁-C₁₀ y el grupo bencilo pueden estar sustituidos con al menos un R_q.

R₁ y R₂ pueden fusionarse con N, formando de ese modo un anillo cualquiera seleccionado entre



Rq es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, amino, alcoxi C₁-C₁₀, halógeno, -OH, bencilo, acilo, fenilo, butiloxi carbonilo (BOC),



5

Como tal, X es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, acilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, fenilo, bencilo, anillo heteroaromático C₁-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, amino, o -OH.

Los compuestos de acuerdo a la presente invención tienen alta solubilidad y por lo tanto se pueden utilizar ventajosamente como un medicamento, incluso sin el desarrollo de la forma de profármaco.

10 Por lo tanto, una composición que contiene el compuesto de la presente invención se adapta favorablemente para ser proporcionada en forma de un agente de la inyección, tal como composición farmacéutica inyectable.

La presente invención proporciona la preparación de un medicamento utilizando el compuesto anteriormente, para tratar enfermedades, en particular cáncer, más particularmente leucemia mieloide aguda.

15 Los compuestos de la presente invención son ventajosos debido a que (1) la eficacia del fármaco es buena, (2) las interacciones farmacológicas se mejoran exhibiendo así una mejor actividad farmacéutica, (3) tienen alta solubilidad y por lo tanto pueden ser utilizados como un medicamento incluso cuando no se aplican a la forma de profármaco, y (4) han aumentado la estabilidad metabólica hepática.

20 En concreto, los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibitoria menor de CYP3A4 (un IC₅₀ mayor) en comparación con los compuestos convencionales, mejorando así las interacciones entre medicamentos. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener actividad antiproliferativa fuerte (menor GI₅₀) contra las células cancerígenas de leucemia mieloide aguda en comparación con los compuestos convencionales, y por lo tanto se pueden usar para prevenir o tratar leucemia mieloide aguda.

La solubilidad de los nuevos compuestos de la presente invención se puede aumentar considerablemente debido a las mejoras estructurales y los compuestos pueden ser utilizados como un medicamento, incluso cuando no se

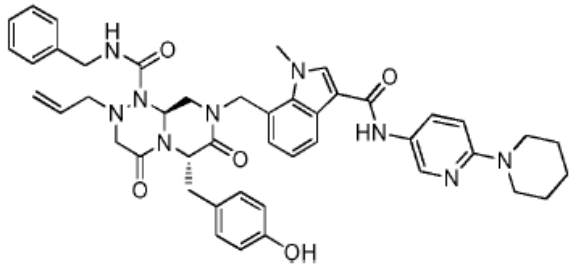
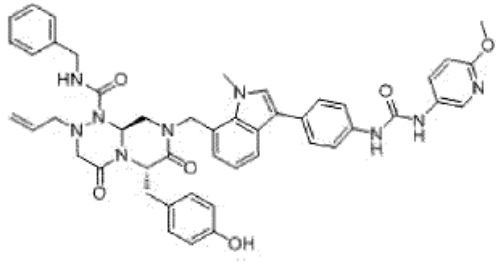
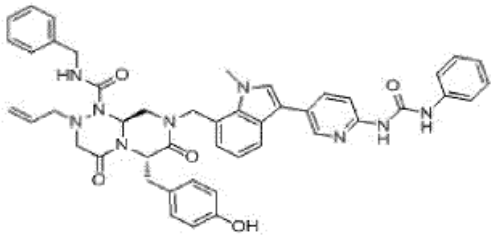
aplican a la forma de profármaco.

Por otra parte, la estabilidad metabólica hepática de los compuestos de la presente invención se incrementa, y por lo tanto, incluso cuando estos compuestos se inyectan in vivo en una dosis más pequeña o se inyectan en una frecuencia más baja, se puede manifestar eficacia igual o superior en comparación con los compuestos convencionales.

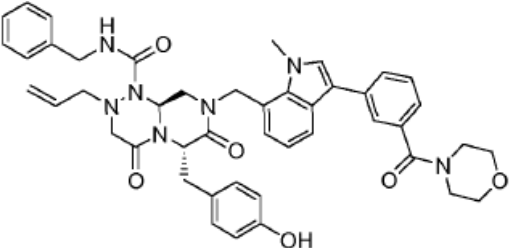
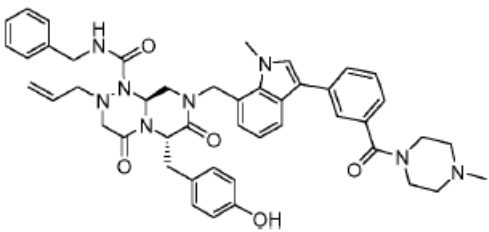
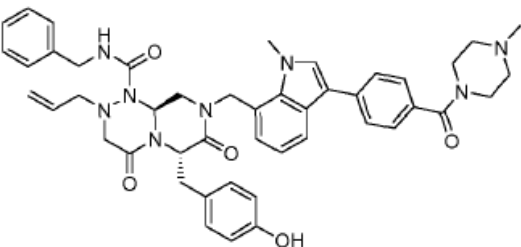
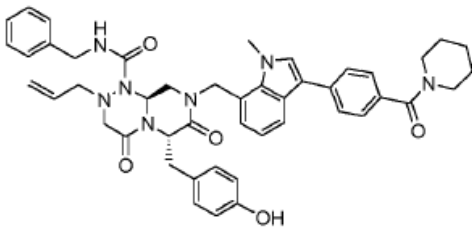
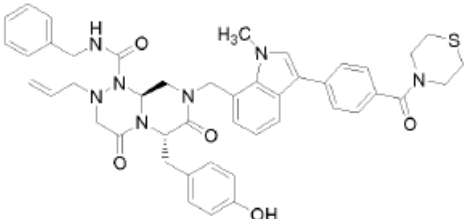
5

Los ejemplos de los compuestos preparados de la presente invención se enumeran en las tablas 1 a 6 a continuación, pero los compuestos de la presente invención no se limitan a los mismos.

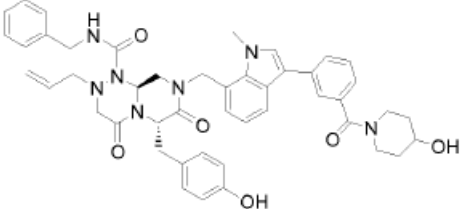
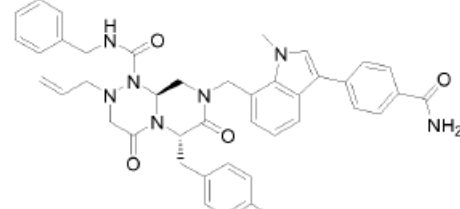
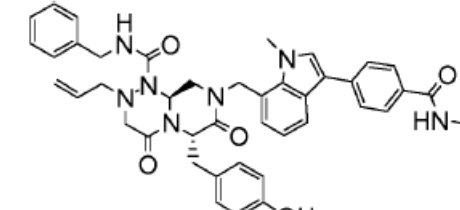
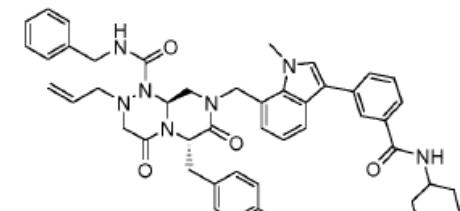
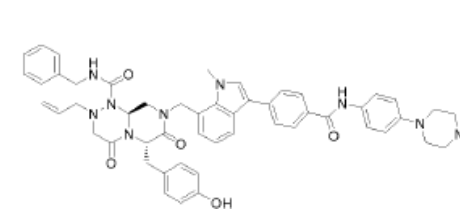
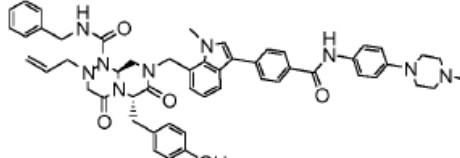
[TABLA 1]

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
A		795,93	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃-d, ppm, δ): 8,10~8,06 (m, 3H), 8,03~7,99 (m, 1H), 7,38 (d, J=0,6Hz" 1H), 7,31~7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J=6,9Hz, 2H), 7,07(t, J=7,8Hz, 1H), 6,98 (d, J=4,8Hz, 2H), 6,86 (d, J=7,2Hz,1H), 6,75~6,68(n-4 4H), 5,61~5,52 (m, 1H), 5,31~5,27 (m, 2H), 5,07 (d, J=10,2Hz, 2H), 4,96~4,83 (m, 1H), 4,37~4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,49~3,22 (m,12H), 3,17~3,12 (m, 1H)</p>
B		833,93	<p>(CDCl₃, 300MHz) δ 11,66 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,24 ~7,19 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,90 (d, 2H, J=7,2 Hz), 6,75 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,70 (t, 1H, J=5,7 Hz), 5,57 (m, 1H), 5,42~5,34 (m, 3H), 5,29 (d, 1H, J=15,0 Hz), 5,18 (d, 1H, J=15,0 Hz), 5,08 (d,1H, J=10,2 Hz), 4,90 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,44 (dd, 1H, J=15,0, 8,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,0,6,0 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,54~3,22 (m,9H)</p>
C		803,91	<p>(CDCl₃, 300MHz) δ 8,01~7,87 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,39~7,18 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08~6,99 (m, 3H), 7,04 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,95 (d, 2H, J=10,5 Hz), 6,83~6,71 (m, 3H) 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, 2H, J=8,1 Hz), 5,61~5,47 (m, 3H), 5,44 (t, 1H, J=4,8 Hz), 5,39~5,25 (m,3H),5,03~4,97 (m,3H), 4,83 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,43 (dd, 1H, J=14,7, 6,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,6, 5,7 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56~3,18 (m,9H)</p>

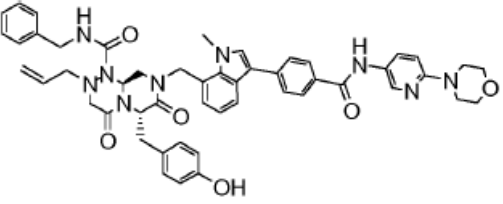
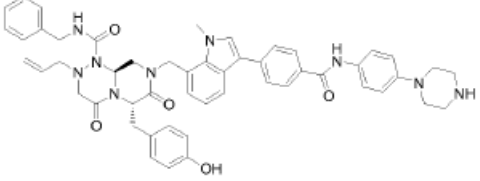
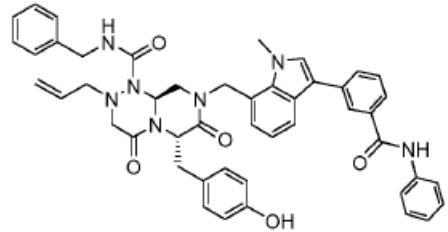
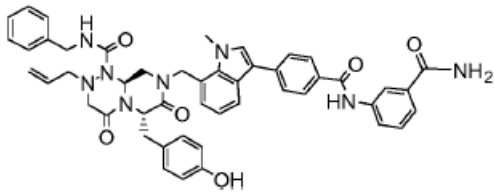
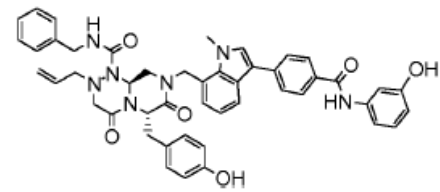
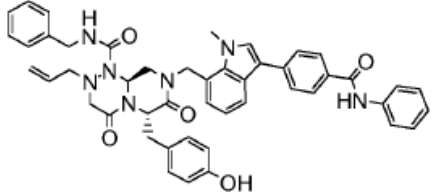
[TABLA 2]

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-1		781,90	-
D-2		794,94	-
D-3		794,94	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7,87 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,63 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,49 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,39~7,22 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 7,13 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,05 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,94(d,1H,J=7,8Hz), 6,70(d,2H, J=7,5 Hz), 6,65 (m, 1H), 5,59~5,47 (m, 3H), 5,37 (t, 1H, J=5,7 Hz), 5,02 (d, 1H, J=10,5 Hz), 4,94 (d, 1H, J=15,0 Hz), 4,79 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,47 (dd, 1H, J=15,0,6,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,0,6,0 Hz), 4,01 (s, 3H), 3,91~3,47(bd,4H), 3,45~3,19 (m, 8H), 2,56~2,38 (bs, 4H), 2,34 (s, 3H)
D-4		779,93	-
D-5		797,96	-

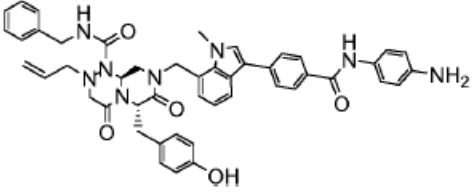
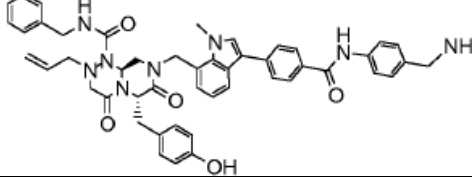
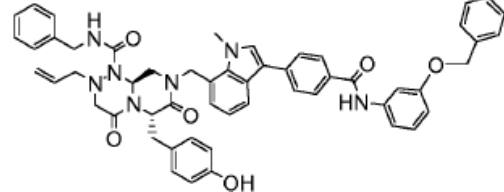
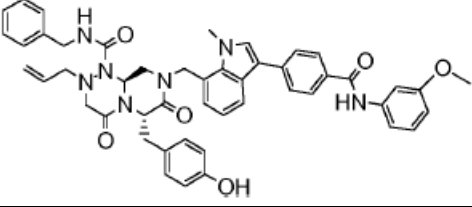
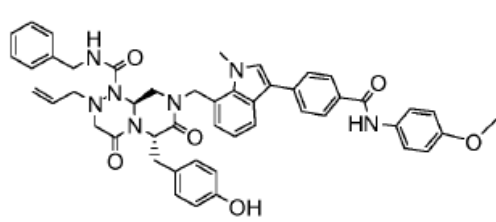
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-6		795,92	-
D-7		711,81	-
D-8		725,83	-
D-9		793,95	-
D-10		914,06	(CD3CD, 300MHz) δ 7,97 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,88 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,75(d,2H,J=8,4Hz), 7,60(d,2H, J=9,0 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,33~6,90 (m, 11H), 6,69 (d, 2H, J=8,4 Hz), 5,77~5,64 (m, 1H), 5,51-5,46 (m, 1H), 5,40~5,25 (m, 2H), 5,12~4,97 (m, 2H), 4,34~4,23 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,76~3,68 (m, 4H), 3,63~3,52 (m, 4H), 3,36~3,26 (m, 4H), 3,21~3,12 (m, 4H), 2,15 (s, 3H)
D-11		886,05	-

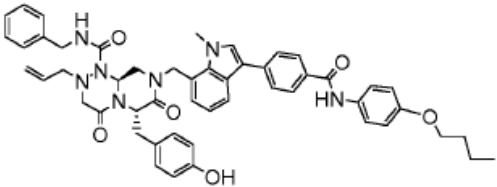
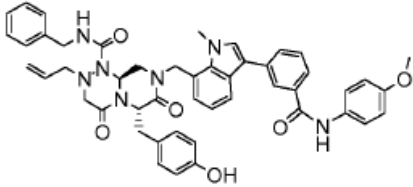
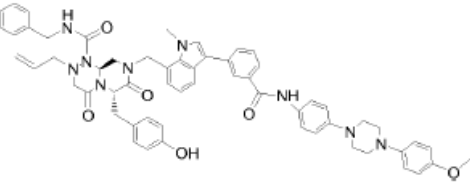
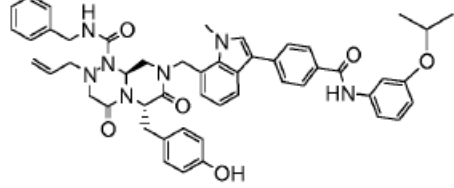
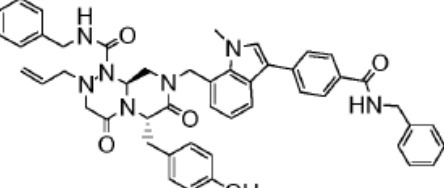
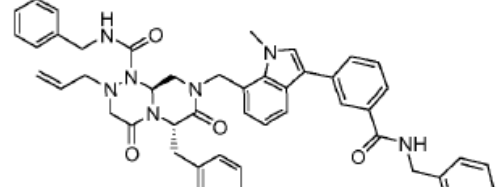
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-12		874,00	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 - 7,79 (m, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,59 - 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 9H), 6,98-6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), , 6,72 - 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,50 - 5,29 (m, 1H), 5,03 - 4,88 (m, 1H), 4,83-4,72 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,41-4,32 (d, J=6, 1Hz, 1H), 4,31-4,22 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,05 - 3,99 (s, 3H), 3,69-3,63 (s, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 8H), 3,50 - 3,32 (m, 2H)</p>
D-13		872,02	-
D-14		787,90	-
D-15		830,93	-
D-16		803,90	-
D-17		787,90	-

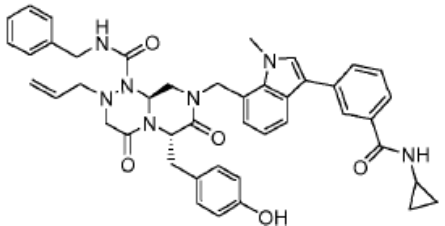
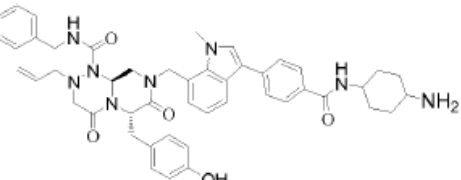
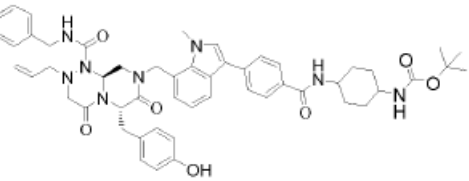
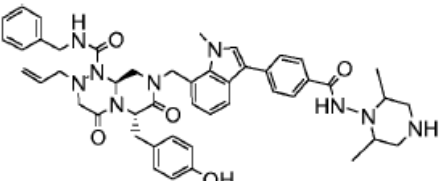
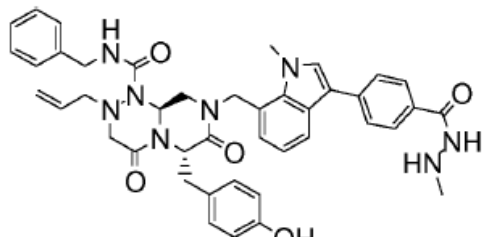
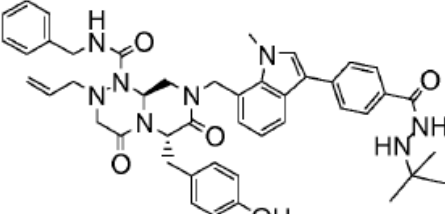
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-18		802,92	-
D-19		816,95	-
D-20		894,03	-
D-21		817,93	-
D-22		817,93	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 10H), 6,98 - 6,89 (d, J=8,8Hz,1H), 6,74-6,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H) 5,51-5,27 (m, 1H), 5,08-4,93 (m,1H), 4,86-4,74 (d, J = 17,2 Hz, 1H), , 4,45-4,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,06 - 4,00 (s, 3H), 3,86 - 3,80 (s, 3H), 3,68 - 3,62 (s, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 2H), 3,35 -3,16 (m, 1H)</p>

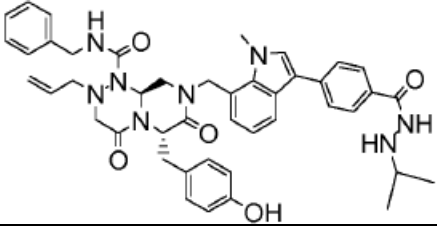
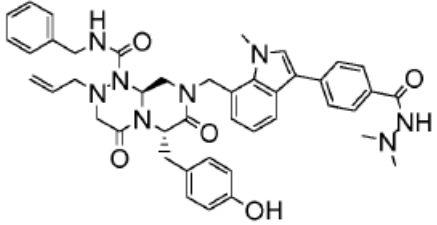
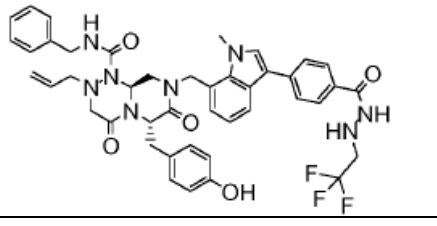
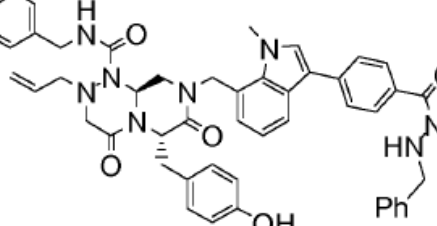
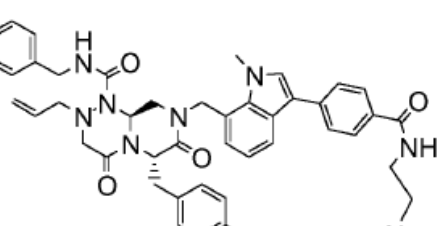
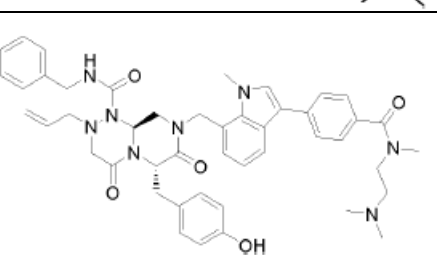
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-23		860,01	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 - 7,81 (m, 4H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,62 - 7,51 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 3H), 7,25 - 7,11 (m, 5H), 7,07 - 6,98 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 3H), 6,74 - 6,63 (m, 3H), 5,63 - 5,27 (m, 4H), 5,15 - 4,94 (m, 2H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,49 - 4,22 (m, 2H), 4,02 - 4,00 (s, 1H), 3,98 - 3,95 (m, 2H), 3,54 - 3,15 (m, 7H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 4H), 1,33 - 1,18 (s, 5H), 1,04 - 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).</p>
D-24		817,93	-
D-25		978,15	-
D-26		845,98	-
D-27		801,93	-
D-28		801,93	-

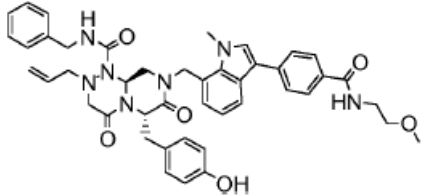
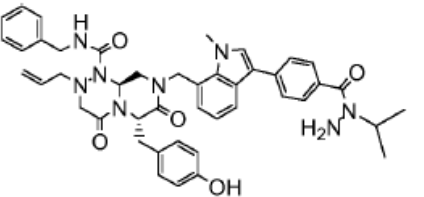
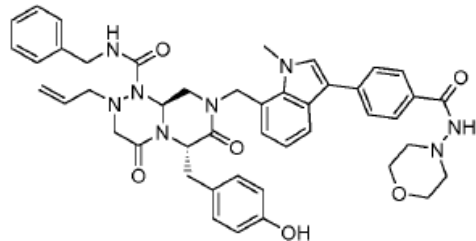
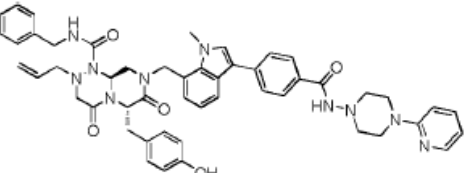
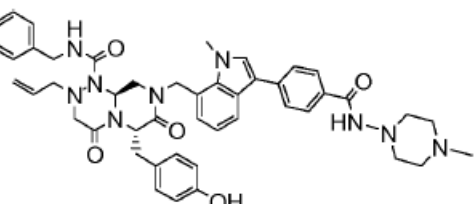
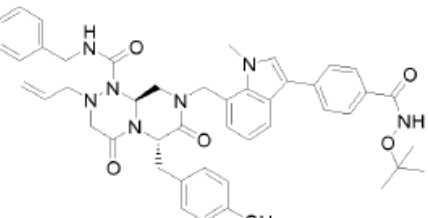
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-29		751,87	-
D-30		808,97	-
D-31		909,08	(CDCl3,300MHz) δ 7,84~7,78 (m, 3H), 7,61 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,38~7,09 (m, 6H), 7,02 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J=7,2 Hz), 6,70~6,65 (m, 2H), 6,10 (d, 1H, J=8,4 Hz), 5,55~5,44 (m, 3H), 5,36 (t, 1H, J=5,6 Hz), 5,01~4,70 (m, 3H), 4,49~4,24 (m, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,50~3,17 (m, 8H), 2,17~2,06 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,37~1,24 (m,4H)
D-32		823,98	-
D-33		740,85	-
D-34		782,93	-

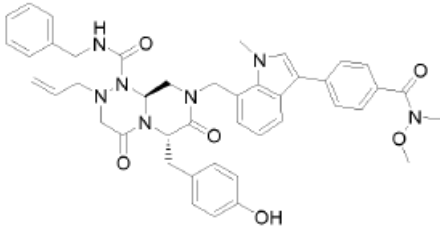
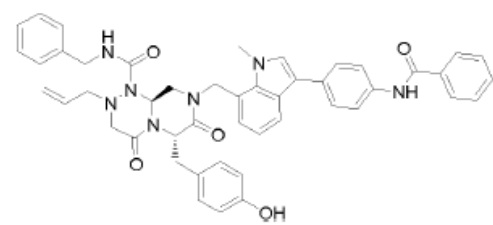
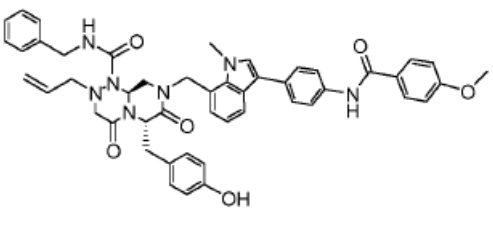
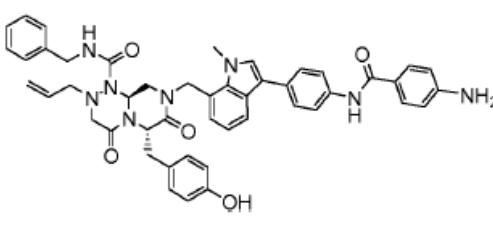
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-35		768,90	-
D-36		754,88	-
D-37		808,85	-
D-38		816,95	-
D-39		782,93	-
D-40		796,96	-

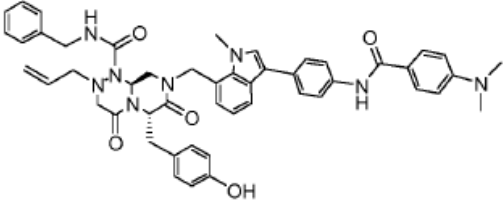
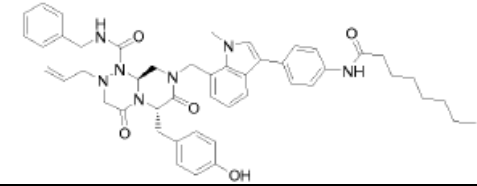
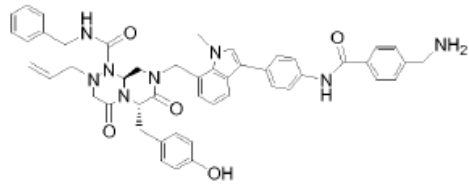
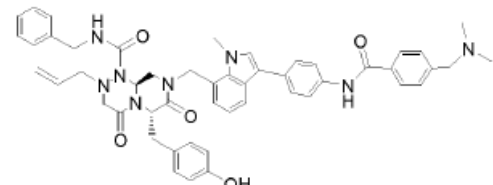
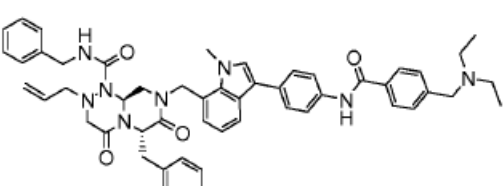
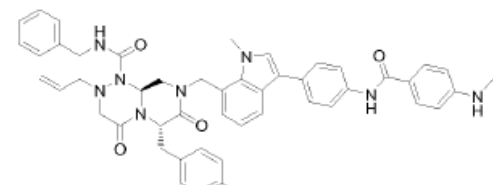
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-41		796,89	-
D-42		768,90	-
D-43		796,91	-
D-44		873,01	-
D-45		809,95	-
D-46		783,91	-

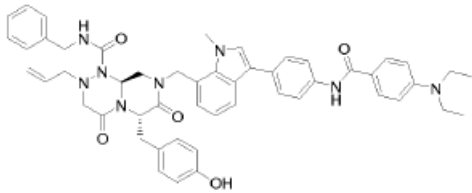
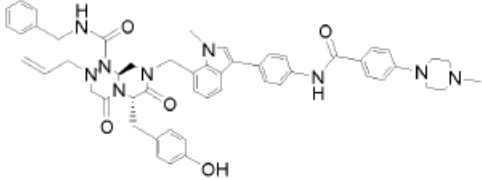
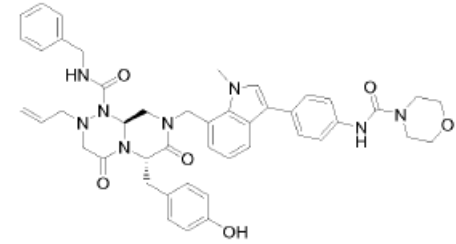
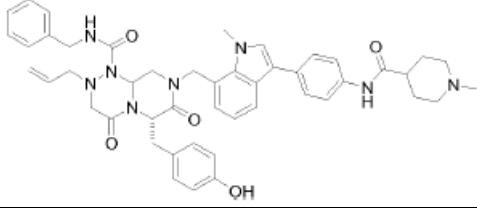
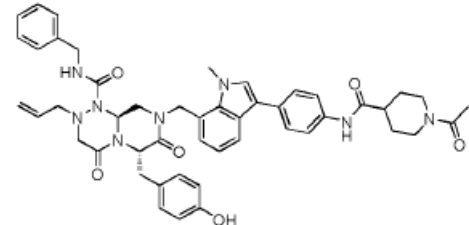
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-47		755,86	-
D-48		787,90	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 - 7,98 (s, 1H), 7,97 - 7,80 (m, 3H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,64 - 7,42 (m, 5H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,06 - 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,95 - 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,63 (m, 3H), 5,60 - 5,42 (m, 3H), 5,40 - 5,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,05 - 4,86 (m, 2H), 4,81 - 4,68 (dd, J = 17,6, 1,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,22 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (s, 3H), 3,51 - 3,18 (m, 8H).</p>
D-49		817,93	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 - 7,77 (m, 4H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 0H), 7,25 - 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (dd, J = 12,9, 8,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,87 (d, J = 7,2 Hz, 0H), 6,73 - 6,62 (m, 3H), 5,61 - 5,43 (m, 1H), 5,40 - 5,33 (t, J = 5,5 Hz, 0H), 5,06 - 4,95 (dd, J = 10,2, 1,3 Hz, 0H), 4,95 - 4,85 (d, J = 15,0 Hz, 0H), 4,81 - 4,68 (dd, J = 17,3, 1,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,22 (ddd, J = 39,4, 14,9, 6,0 Hz, 2H), 4,02 - 3,92 (s, 3H), 3,90 - 3,84 (s, 1H), 3,51 - 3,17 (m, 8H).</p>
D-50		802,92	<p>(CDCl₃, 300MHz) δ 7,85 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,61-6,55 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 5H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,03 (d, 2H, J=8,7 Hz), 6,90 (d, 1H, J=7,5 Hz), 6,74-6,67 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 5,55 - 5,30 (m, 4H), 5,01-4,71 (m, 3H), 4,42 (dd, 1H, J=15,6, 0 Hz), 4,28 (dd, 1H, J=15,6, 0 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,46-3,16 (m, 8H)</p>

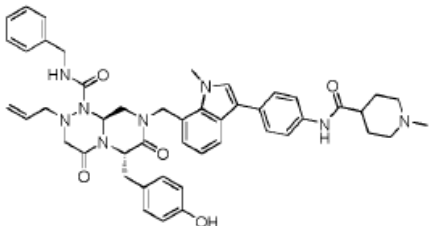
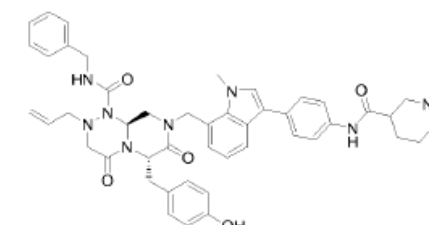
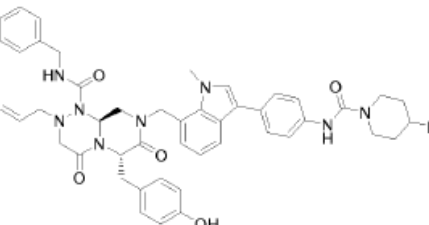
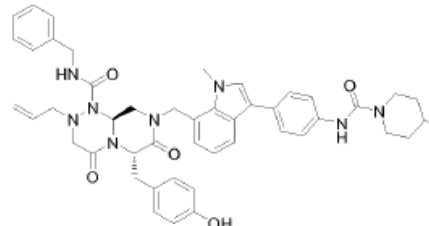
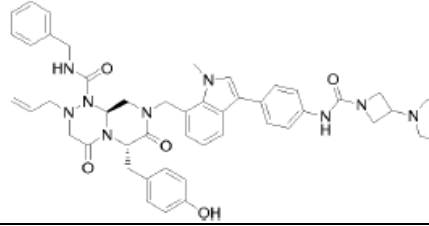
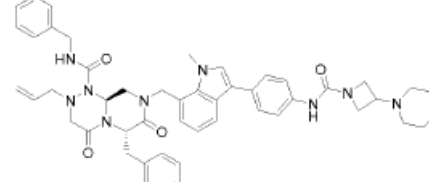
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-51		830,97	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 - 7,77 (m, 4H), 7,75 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,51 (m, 2H), 7,42 - 7,29 (m, 3H), 7,25 - 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17 - 6,97 (m, 4H), 6,97 - 6,88 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,78 - 6,62 (m, 5H), 5,62 - 5,41 (m, 3H), 5,41 - 5,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,94 - 4,82 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,36 - 4,22 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (s, 3H), 3,50 - 3,17 (m, 7H), 3,09 - 3,02 (s, 6H).</p>
D-52		809,99	-
D-53		816,95	-
D-54		845,00	-
D-55		873,05	-
D-56		816,95	<p>(CD₃OD, 300MHz) δ 7,78-7,73 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,28-7,16 (m, 6H), 7,04 (t, 1H, J=7,2 Hz), 6,91-6,84 (m, 3H), 6,63-6,57 (m, 4H), 5,68-5,59 (m, 1H), 5,49-5,44 (m, 1H), 5,28-4,75 (m, 5H), 4,28-4,17 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,58-3,01 (m, 8H), 2,78 (s, 3H)</p>

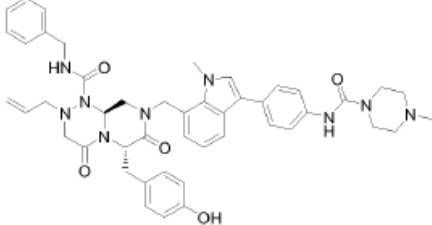
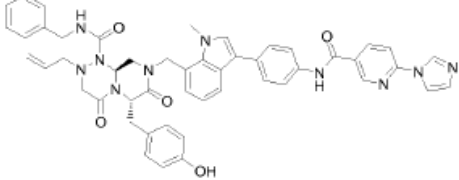
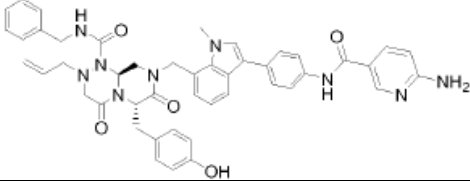
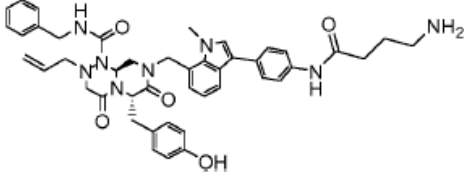
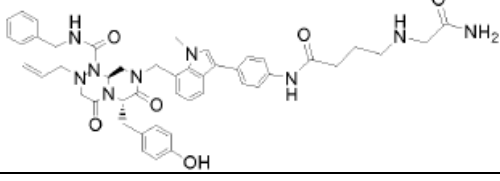
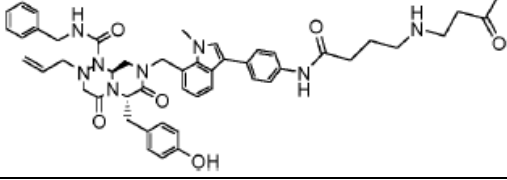
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-57		859,03	(CDCl ₃ ,300MHz)) δ 7,86 67,77 (m, 4H), 7,69 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,35-7,21 (m, 5H), 7,10-7,07 (m, 2H), 7,029 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J=7,2 Hz), 6,69-6,66 (m,4H), 5,58~85,34 (m, 4H), 4,98 (d, 1H, J=10,5 Hz), 4,88 (d, 1H, J=15,3 Hz), 4,72 (d, 1H, J=17,4 Hz), 4,42 (dd, 1H, J=15,6,3 Hz), 4,29 (dd, 1H, J=15, 6,3 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,40-3,20 (m, 12H), 1,20 (t, 6H, J=6,9 Hz)
D-58		886,05	-
D-59		796,91	-
D-60		808,97	-
D-61		836,98	-

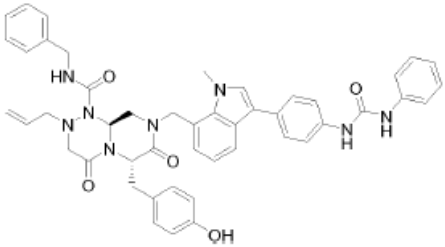
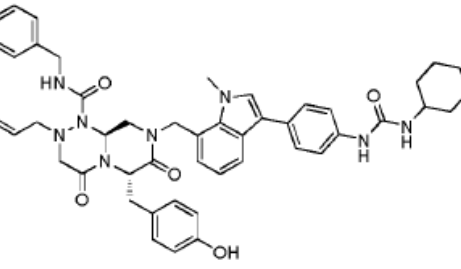
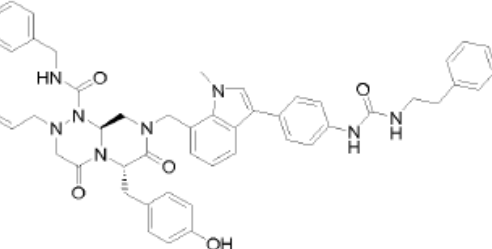
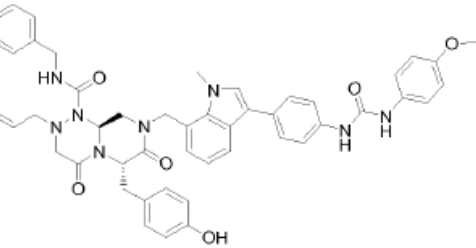
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-62		808,97	-
D-63		808,97	-
D-64		880,04	-
D-65		838,01	-
D-66		851,99	-
D-66-1		880,04	-

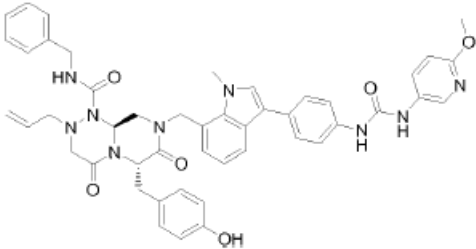
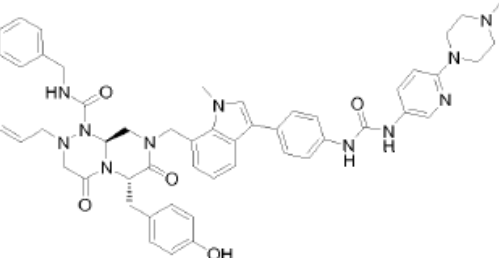
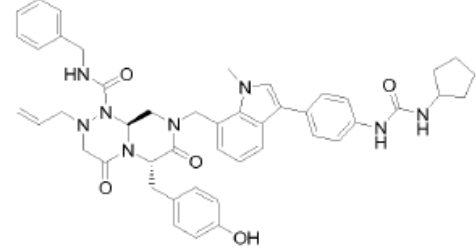
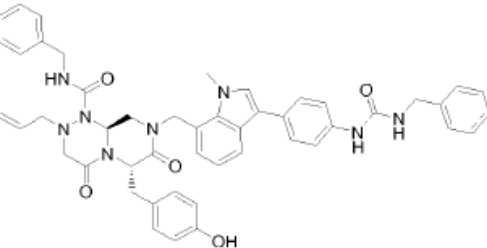
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-67		809,95	-
D-68		854,95	-
D-69		803,91	(300 MHz, CDCl ₃): 3,112-3,539 (m, 6H), 4,256-4,449 (dq, J = 14,7Hz, J = 5,7 Hz, 2H), 4,707-4,839 (dd, J = 21,6 Hz, J = J = 15,0 Hz, 1H), 4,987-5,650 (m, 7H), 6,678-7,598 (m, 20H)
D-70		768,90	-
D-71		825,95	-
D-72		838,99	-

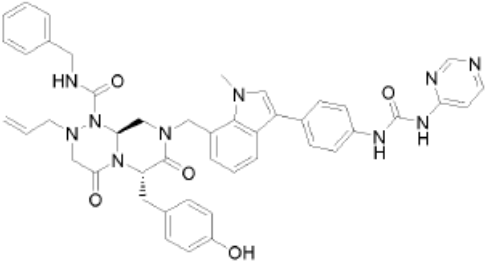
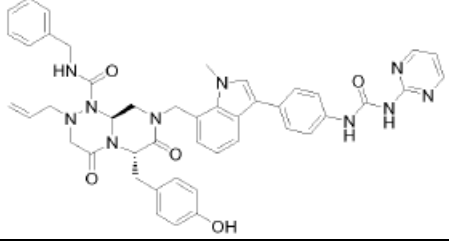
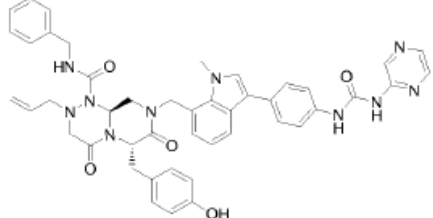
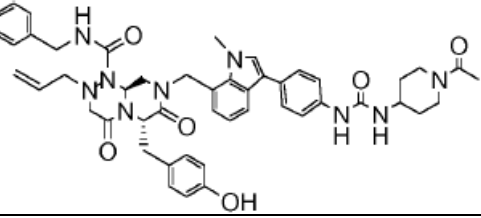
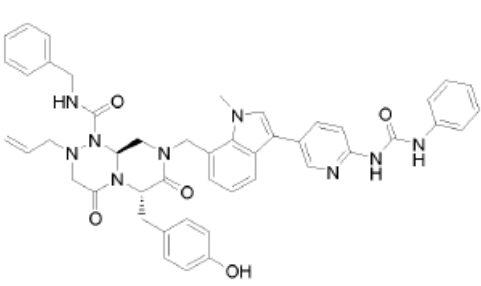
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-73		802,92	<p>1H RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7,82 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,36 (m, 7H), 7,36 - 7,22 (m, 8H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 7,10 - 6,99 (m, 3H), 6,99 - 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 - 6,77 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 3H), 5,57 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 5,32 - 5,21 (m, 2H), 5,10 - 4,93 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 2H), 4,00-3,89 (s, 3H), 3,49 - 3,20 (m, 8H), 3,20 (m, 1H).</p>
D-74		808,97	<p>1H RMN (300 MHz,) δ 7,80 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,19 (m, 8H), 7,20-7,12 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,99 -6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,76 - 6,64 (m, 3H), 5,57 - 5,33 (m, 2H), 5,33 - 5,20 (m, 2H), 5,09 - 4,92 (m, 2H), 4,82 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,38 -4,18 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,48 - 3,19 (m,</p>
			<p>9H), 3,18 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,99 - 1,83 (m, 2H), 1,75 -1,50 (m, 3H), 1,43 -1,24 (m, 2H), 1,23-1,01 (m, 3H).</p>
D-75		830,97	-
D-76		832,94	-

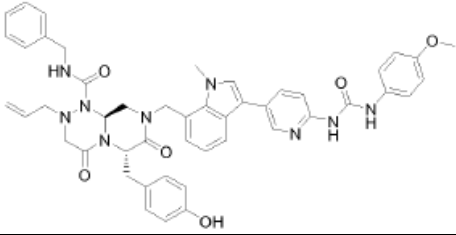
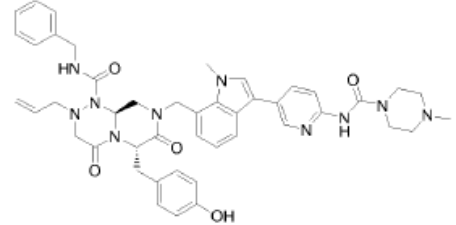
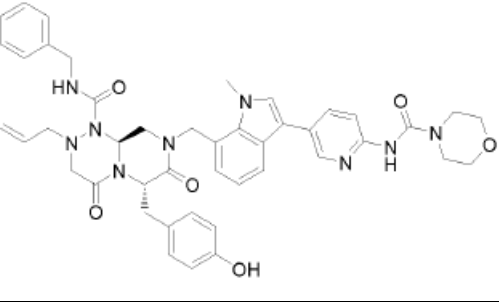
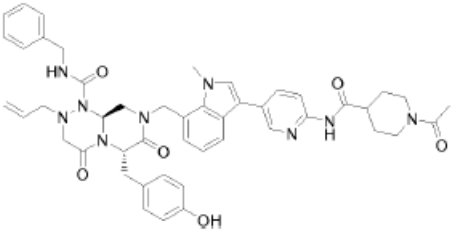
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-77		833,93	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 11,66 (bs, 1H), 8,43 (s,1H), 8,28 (s,1H), 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,24~7,19 (m, 4H), 7,14 (m,1H), 7,07 (s, .1 1H), , 7,04 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,90 (d, 2H, J=7,2 Hz), 6,75 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,70 (1, 1H, J=5,7 Hz), 5,57 (m, 1H), 5,42~5,34 (m, 3H), 5,29 (d, 1H, J=15,0 Hz), 5,18 (d, 1H, J=15,0 Hz), 5,08 (d, 1H, J=10,2 Hz), 4,90 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,44 (dd, 1H, J=15,0, 8,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,0,6,0 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,54~3,22 (m, 8H)
D-78		902,05	-
D-79		794,94	-
D-80		816,95	-

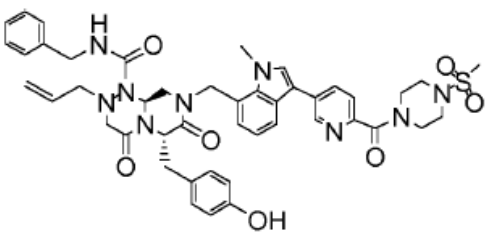
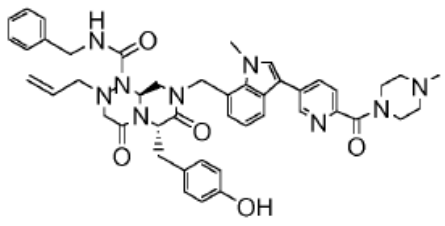
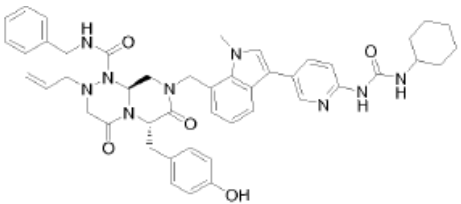
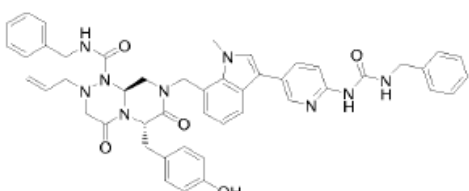
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-81		804,89	-
D-82		804,89	-
D-83		804,89	-
D-84		851,99	-
D-85		803,91	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 8,01~7,87 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,39~7,18 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,08~6,99 (m, 3H), 7,04 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,95 (d, 2H, J=10,5 Hz), 6,83~6,71 (m, 3H) 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, 2H, J=8,1 Hz), 5,61~5,47 (m, 3H), 5,44 (t, 1H, Hz), 5,39~5,25 (m, 3H), 5,03~4,97 (m, 3H), 4,83 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,43 (dd, 1H, J=14,7, 6,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,6, 5,7 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,56~3,18 (m, 8H)

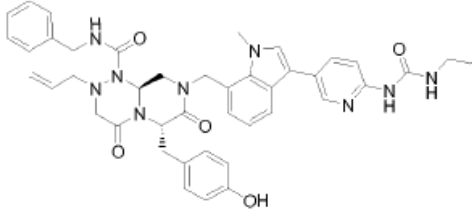
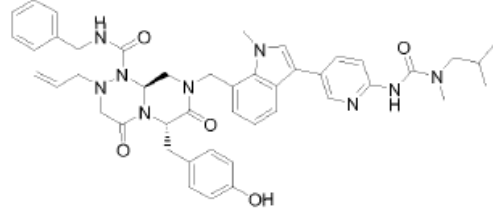
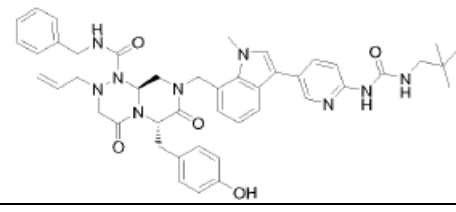
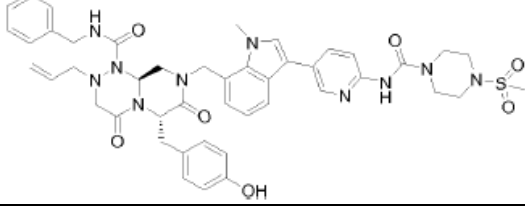
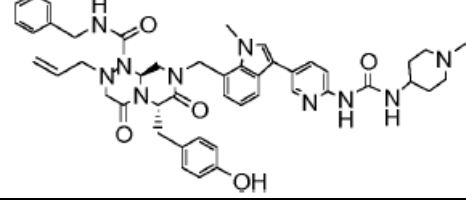
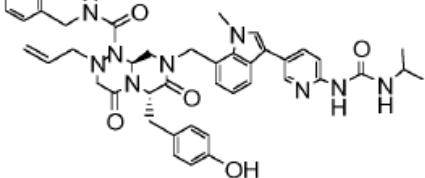
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-86		833,93	-
D-87		810,94	-
D-88		797,90	<p>1H RMN (300 MHz,) δ 8,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,6,2,3 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,41 - 7,18 (m, 4H), 7,16 - 7,08 (m, H), 7,07 - 6,9,8 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,75- 6,62 (m, 3H), 5,60 - 5,39 (m, 3H), 5,39 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,08 - 4,90 (m, 2H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,49 (dd, 1H, J=15,0,6,1</p>
			<p>Hz), 4,34 (dd, 1H, J=15,6, 5,7 Hz), 4,07 (s, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 4H), 3,60 - 3,51 (m, 4H), 3,49 - 3,18 (m, 8H).</p>
D-89		838,95	-

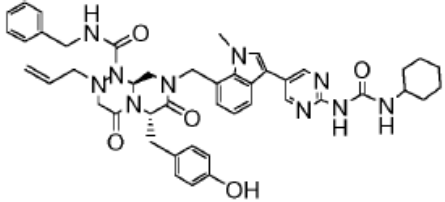
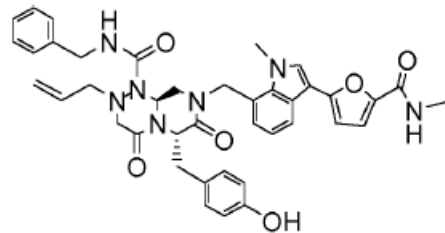
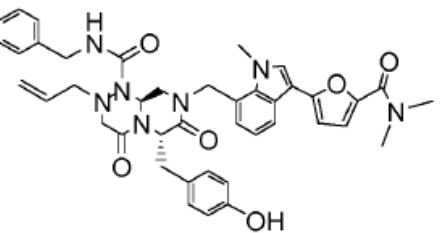
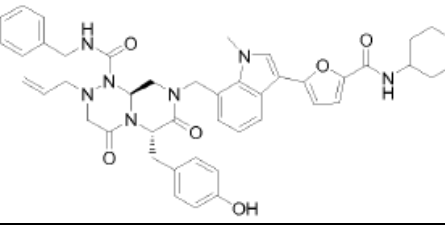
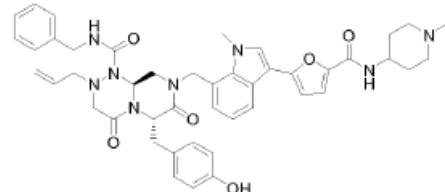
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-90		859,99	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85 - 8,78 (s, 2H), 8,08 - 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 - 7,77 (m, 4H), 7,41-7,29 (m, 3H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,07 - 7,00 (d, J = J 7,9 Hz, 2H), 6,97 - 6,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,75 -6,65 (m, 2H), 5,61 - 5,52 (d, d, J = 6,6Hz, 1H), 5,49 5,42 (s, 1H), 5,40 - 5,28 (d, J = 15,4 Hz, 4H), 5,12 - 5,00 (m, 3H), 4,90 - 4,77 (d, J =17,3 Hz, 2H), 4,48 - 4,25 (dd, J = 27,5, 6,2 Hz, 1H), 4,12-4,02 (s, 3H), 3,98-3,92 (m, 8H), 3,69 - 3,62 (s, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 4H), 3,45 - 3,33 (m, 4H), 2,24-2,13 (s, 3H).</p>
D-91		795,93	<p>1HRMN (300 MHz, CDCl₃)) δ 8,39 - 8,26 (s, 2H), 6 8,22 - 8,12 (s, 1H), 7,76 - 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,19 (m, 4H), 7,16-7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 - - 6,98 (m, 3H), 6,96 - 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,61 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 3H), 5,61 - 5,44 (m, 3H), 5,40 - - 5,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,96 - 4,86 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,82 - 4,69 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,23 (ddd, J = 44,6,15,0, 5,9Hz, 2H), 4,05 - 3,94 (s, 3H), 3,43 - 3,37 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 3,25 - 3,10 (m, 4H), 2,29-2,10 (m, 7H)</p>
D-92		809,95	-
D-93		817,93	-

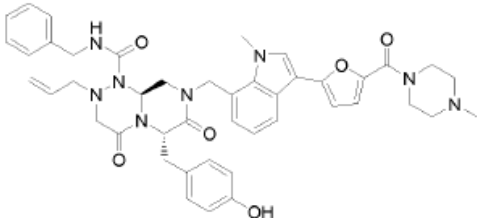
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-94		755,86	-
D-95		797,94	-
D-96		797,94	-
D-97		875,01	-
D-98		824,97	-
D-99		769,89	-

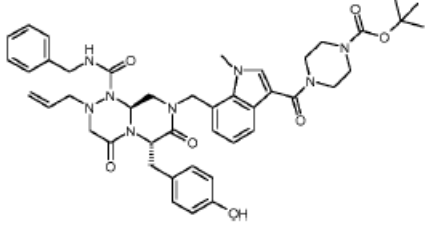
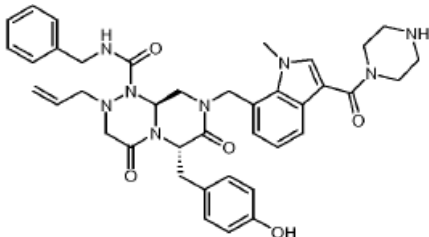
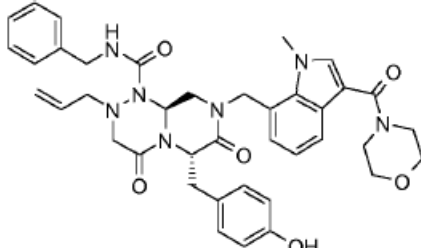
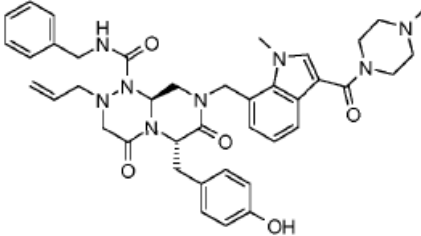
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-100		810,94	-
D-101		715,8	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 3H), 7,25-7,14 (m, 3H), 7,06-6,90 (m, 3H), 6,75 - 6,63 (m, 3H), 5,62 - 5,40 (m, 3H), 5,40 - 5,28 (t, J=5,5Hz, 1H), 5,07-4,87 (m, 2H), 4,85 -4,72 (d, J =17,0 Hz, 1H), 4,50 - 4,23 (ddd, J = 40,3, 14,9,5,9 Hz, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 3H), 3,54 - 3,17 (m, 8H), 2,60-2,53 (s,3H).</p>
D-102		729,82	<p>1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,71- 7,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 7,23-7,12 (m,3H), 7,02-6,86 (m, 3H), 6,73 - 6,61 (m, 3H), 5,61-5,39 (m, 3H), 5,43 - 5,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,03 - 4,83 (m, 2H), 4,87 - 4,74 (d, J =17,0 Hz, 1H), 4,51-4,24 (ddd, J = 40,3, 14,9, 5,9 Hz, 2H), 4,04 - 3,94 (m, 3H), 3,51- 3,19 (m, 8H), 2,58-2,51 (s,6H).</p>
D-103		798,93	-
D-104		826,98	-

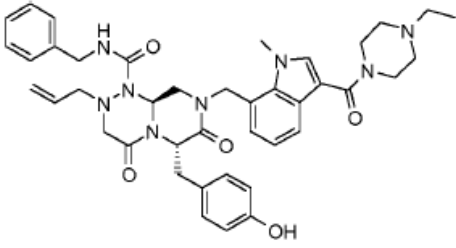
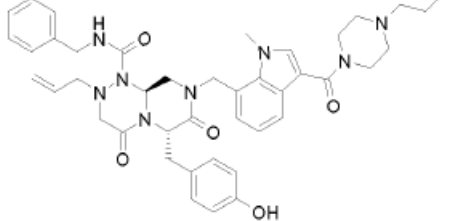
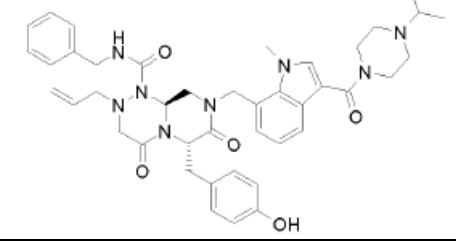
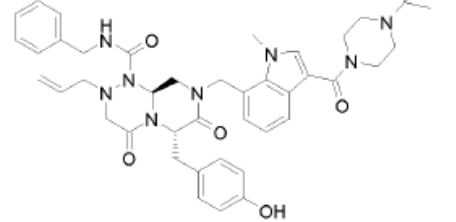
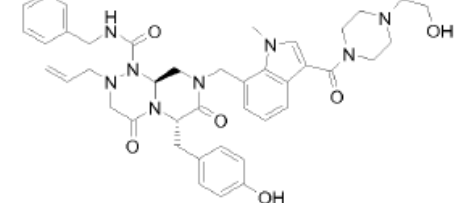
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
D-105		784,9	-

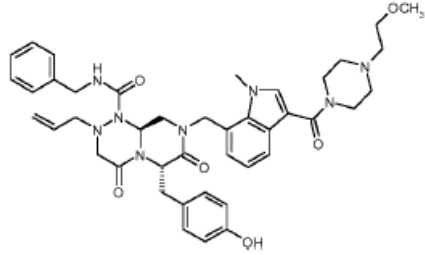
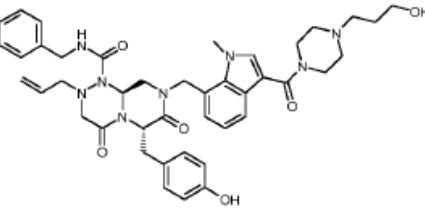
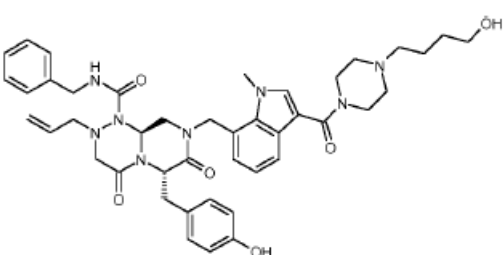
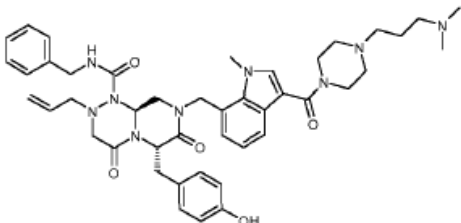
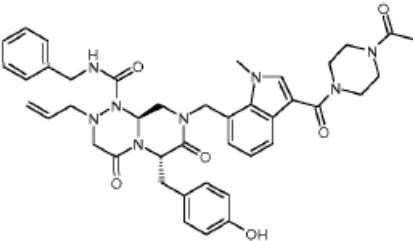
[TABLA 3]

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-1		804,93	-
E-2		704,82	-
E-3		705,80	(300 MHz, CDCl ₃): 2,705-3,192 (m, 2H), 3,345-3,484 (m, 4H), 3,684-3,771 (m, 9H), 4,443-5,271 (m, 6H), 5,652-5,845 (m, 1H), 6,036-6,112 (m, 2H), 6,584-8,178 (m, 20H)
E-4		718,84	1N RMN(300MHz, CDCl ₃ , ppm, δ): 7,67 (d, J=8,011, 1H), 7,37-7,12 (m, 6H), 7,14 (dd, J=7,248, J=8,011, 1H), 6,97 (d, J=8,392, 2H), 6,92 (d, J=6,866, 1H), 6,68-6,62 (m, 3H), 5,61-5,43 (m, 2H), 5,34-5,26 (m, 2H), 5,09-4,84 (m, 3H), 4,47-4,26 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,49-3,22 (m, 8H), 2,44 (m, 4H), 2,33(s, 3H)

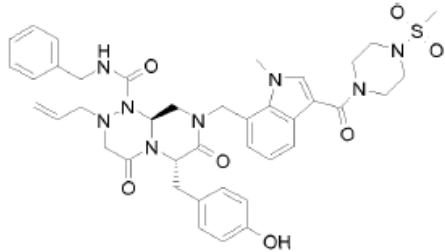
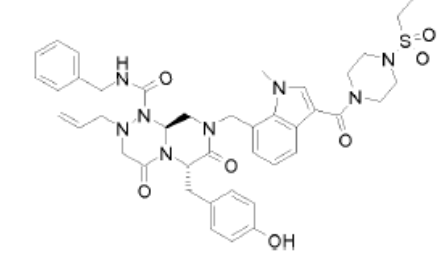
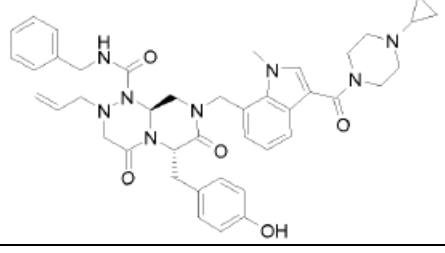
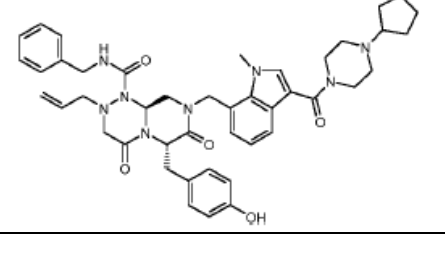
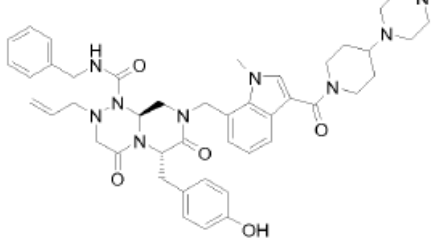
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-5		732,87	<p>1H RMN(300MHz, CDCL3, ppm, δ): 7,66 (d, J=7,248, 1H), 7,37-7,22 (m, 6H), 7,14(t, J=7,629, 1H), 6,97 (d, J=8,392, 2H), 6,92 (d, J=8,011, 1H), 6,69-6,63 (m, 3H), 5,61-5,52 (m, 1H), 5,45-5,39 (m, 1H), 5,33-5,28 (m, 2H), 5,09-4,85 (m, 3H), 4,46-4,26 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,49-3,19 (m, 8H), 2,49-2,42 (m, 6H), 1,10(t, J=7,248, 3H)</p>
E-6		746,9	-
E-7		746,9	-
E-8		760,92	-
E-9		748,87	-

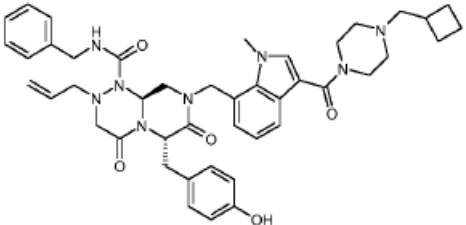
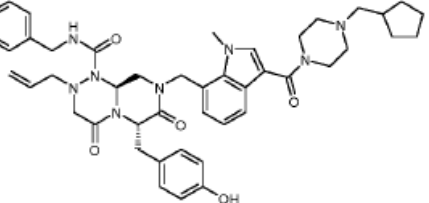
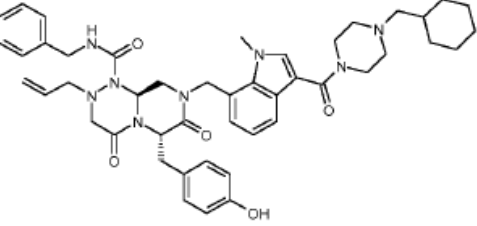
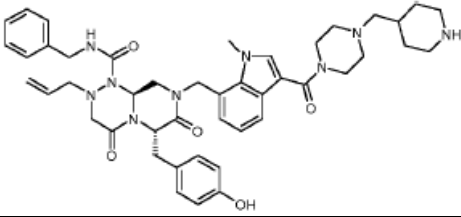
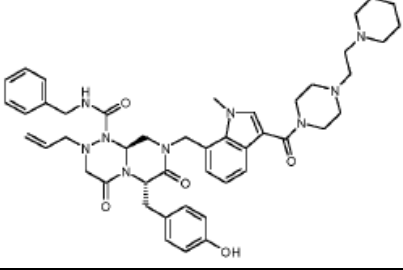
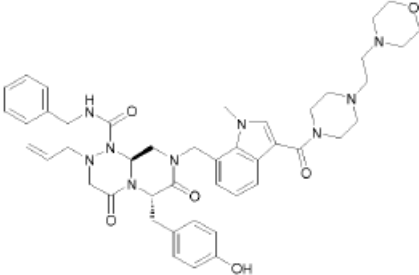
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-10		762,9	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃, ppm, δ): 7,67 (d, J=7,2, 1H), 7,39-7,20 (m, 6H), 7,13 (dd, J=7,5, 7,8, 1H), 6,98 (d, J=8,7,2H), 6,92 (d, J=7,2, 1H), 6,71-6,63 (m, 3H), 5,61-5,33 (m, 4H), 5,07-4,82 (m, 3H), 4,46-4,26 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 4H), 3,54-3,20 (m, 13H), 2,61(t, J=5,4, 2H), 2,54~2,52 (m, 4H).</p>
E-11		762,9	-
E-12		776,92	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃, ppm, δ): 7,64 (d, J=7,8, 1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 7,14 (dd, J=7,1, 8,1, 1H), 6,98 (d, J=8,4,2H), 6,91 (d, J=7,2, 1H), 6,70-6,64 (m, 3H), 5,63-5,49 (m, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,34-5,28 (m, 2H), 5,09-4,85 (m, 3H), 4,46-4,26 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,76-3,74 (m, 4H), 3,60-3,59 (m, 2H), 3,49-3,18 (m, 8H), 2,55-2,53 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,26-1,25 (m, 2H).</p>
E-13		789,96	-
E-14		746,85	-

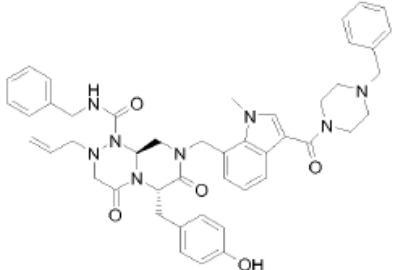
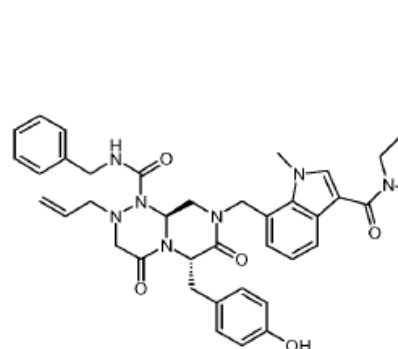
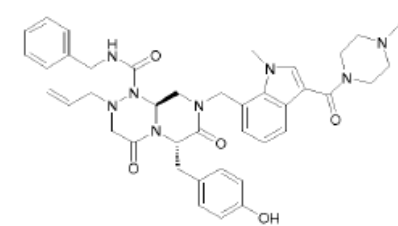
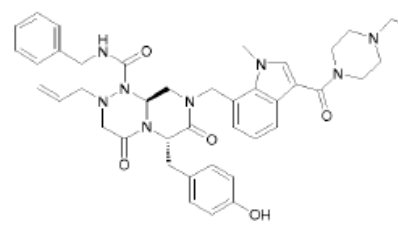
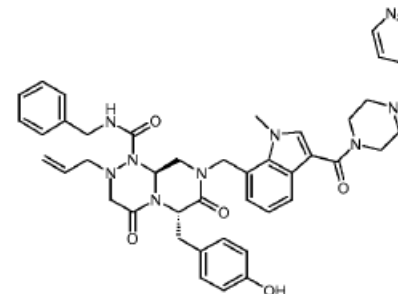
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-15		782,91	-
E-16		796,94	-
E-17		744,88	-
E-18		772,93	-
E-19		801,98	-

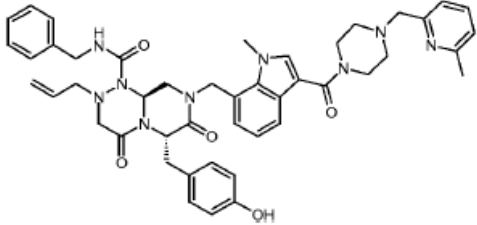
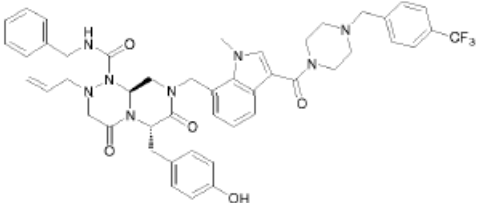
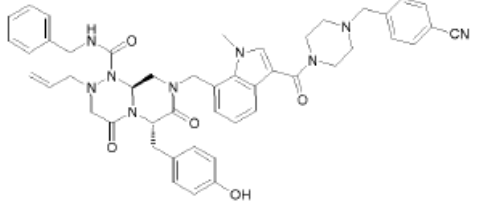
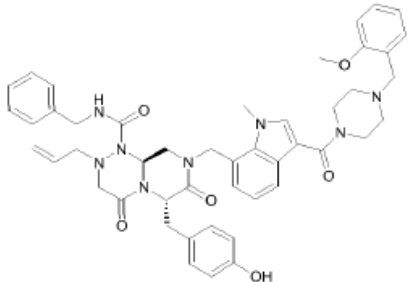
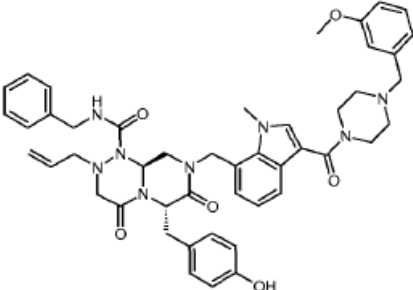
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-20		772,93	-
E-21		786,96	-
E-22		800,98	-
E-23		801,98	-
E-24		816,0	-
E-25		817,97	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃, , ppm, δ): 7,73-7,65 (m,1H), 7,40-7,22 (m, 6H), 7,13(dd, J=7,2,8,1,1H),6,99 -6,90 (m, 3H), 6,70-6,63 (m, 3H), 5,62-5,31 (m, 4H), 5,08-4,84 (m, 3H), 4,46-4,26 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 8H), 3,48-3,20 (m,8H),2,54 -2,47 (m,12H).</p>

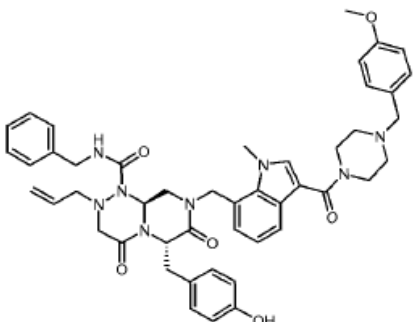
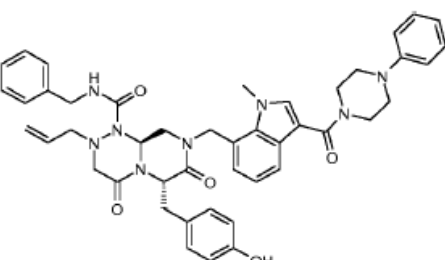
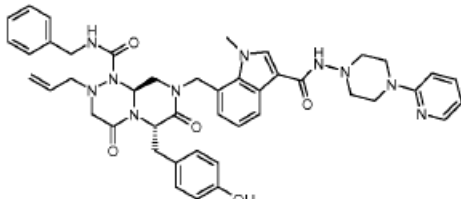
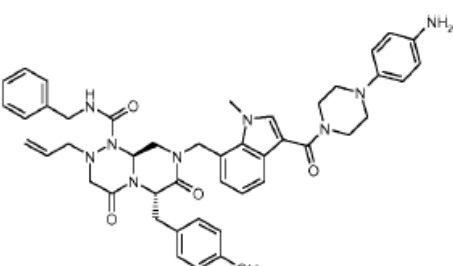
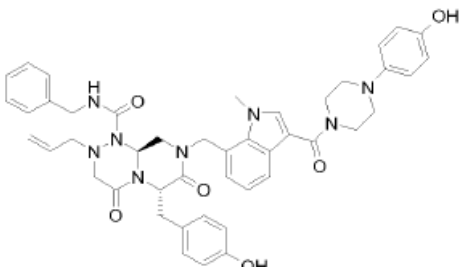
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-26		794,94	-
E-27		808,97	-
E-28		795,93	-
E-29		795,93	-
E-30		795,93	-

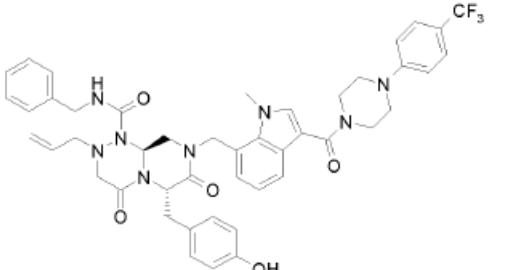
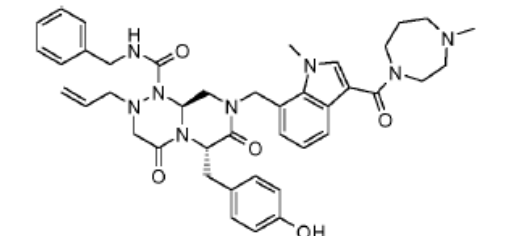
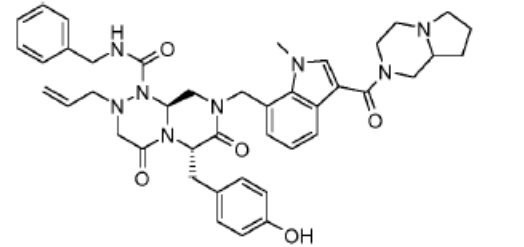
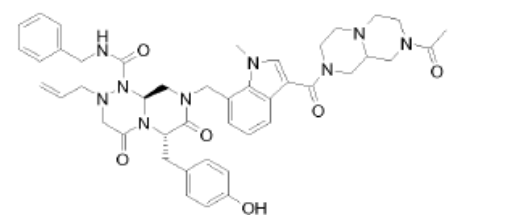
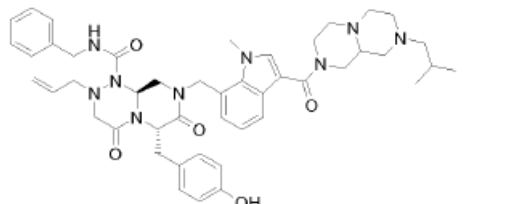
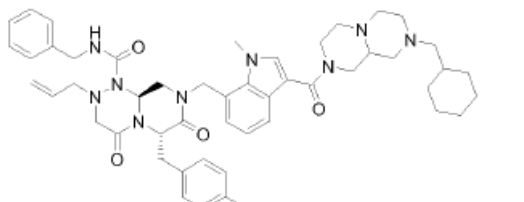
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-31		809,95	-
E-32		862,94	-
E-33		819,95	-
E-34		824,97	-
E-35		824,97	-

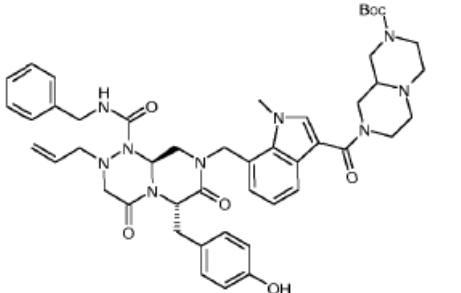
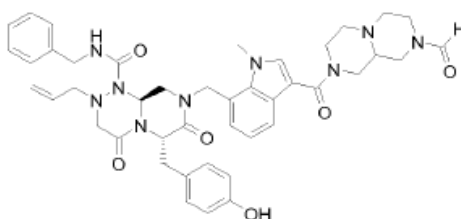
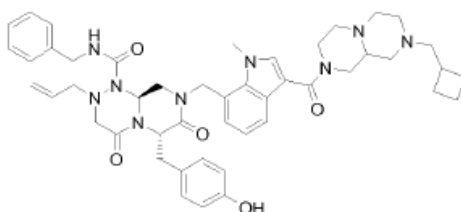
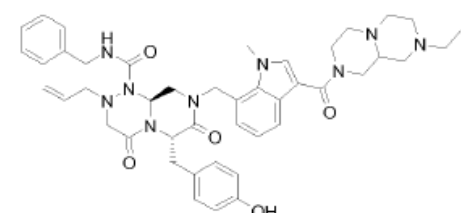
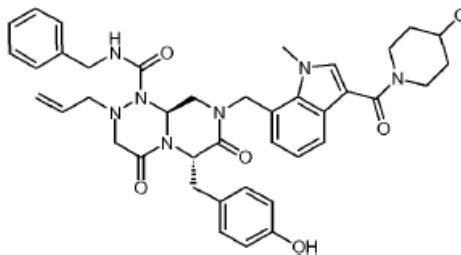
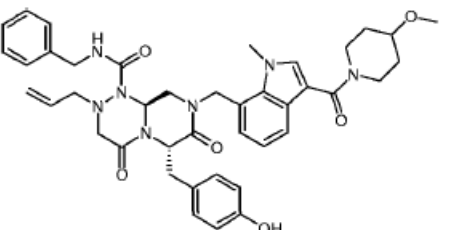
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-36		824,97	-
E-37		780,91	-
E-38		796,92	-
E-39		795,93	-
E-40		796,91	-

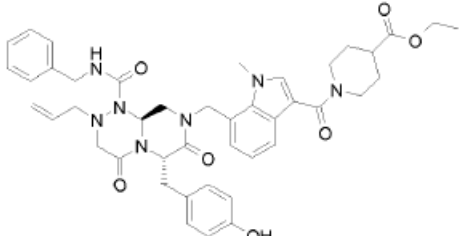
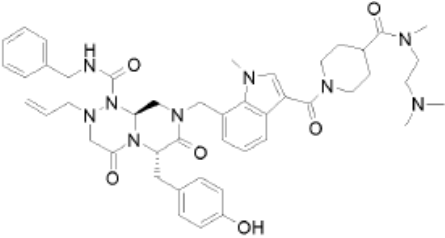
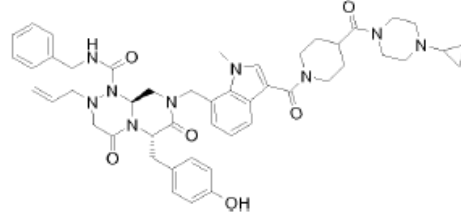
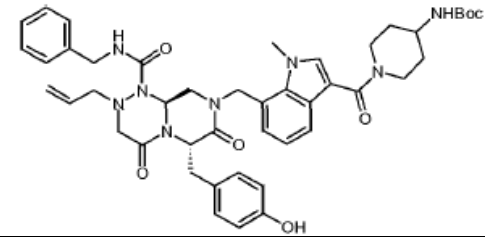
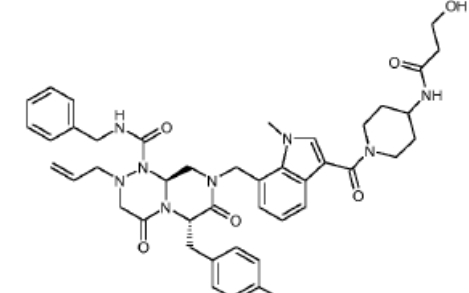
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-41		848,91	-
E-42		732,87	-
E-43		759,9	<p>1H RMN(300MHz, CDCL3, ppm, δ): 7,66(d, J=8,392,1H), 7,39-7,23 (m, 6H), 7,17 (m, J=7,248, J=8,801, 1H), 6,98 (d, J=8,392,2H), 6,91 (d, J=7,248,1H), 6,71-6,63 (m, 3H), 5,60-5,31 (m, 4H), 5,08-4,83 (m, 3H), 4,46-4,21 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 3,49-2,77 (m,13H), 2,22-1,44 (m, 6H)</p>
E-44		801,93	-
E-45		816	-
E-46		856,07	-

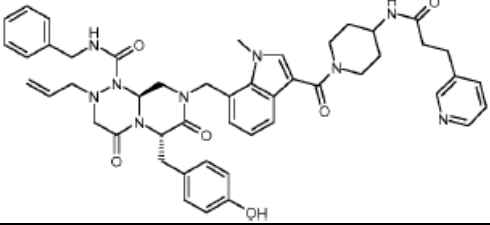
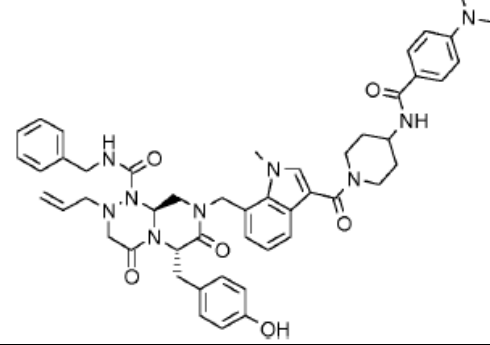
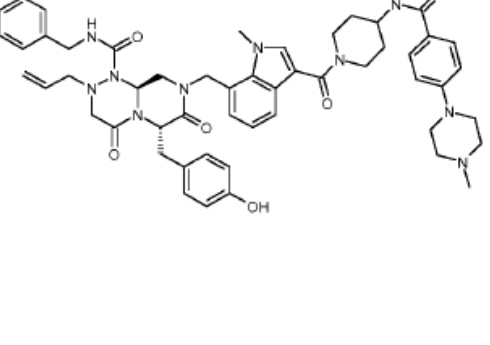
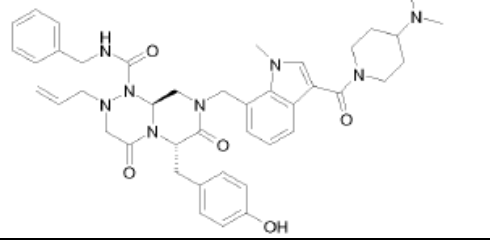
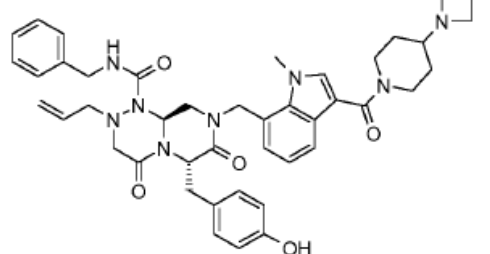
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-47		860,01	-
E-48		787,91	-
E-49		828,01	-
E-50		787,95	-
E-51		719,83	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃-d₃, ppm, 6): 7,66 (d, J=7,8, ,1 1H), , 7,3887,23 (m, 6H), 7,14(dd, J=7,5, 8,1,1H), 6,99 (d, J=8,4, 2H), 6,84(d, 6,9,1H), 6,72-6,67 (m, 8H), 3H), 5,60 -5,28 (m, 4H), 5,10-4,87 (m, 3H), 4,46-4,26 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 4H), 3,53-3,25 (m, 10H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,60-1,57 (m, 2H).</p>
E-52		733,86	-

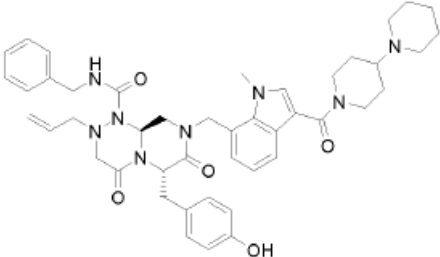
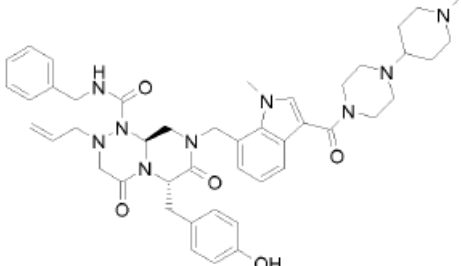
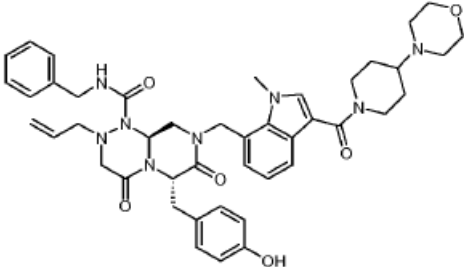
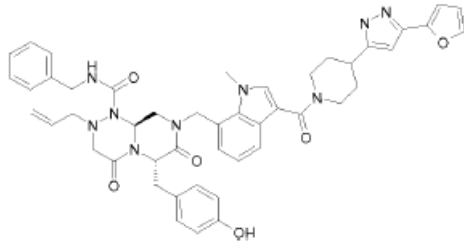
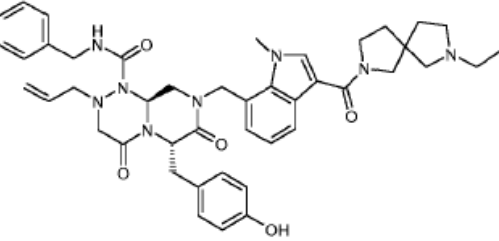
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-53		775,89	-
E-54		832	-
E-55		858,02	-
E-56		818,96	-
E-57		790,91	-

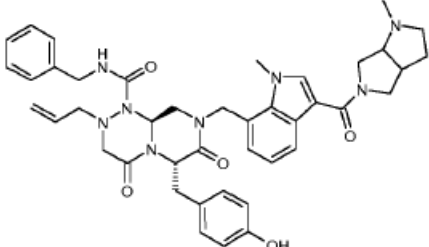
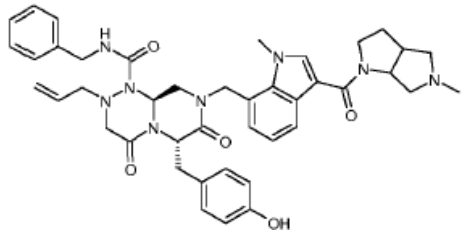
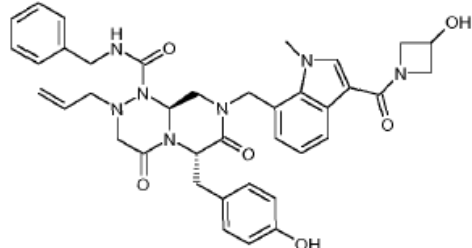
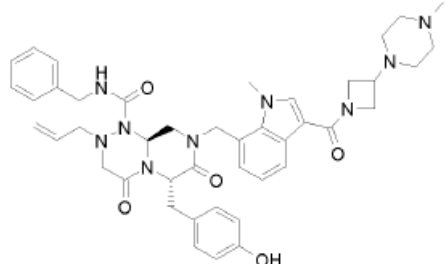
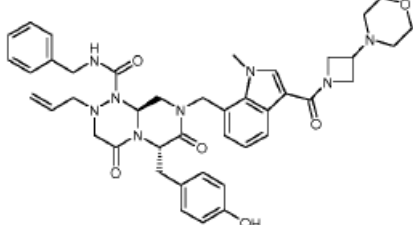
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-58		851,99	-
E-59		866,02	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃, ppm, δ): 7,69-7,64 (m, 3H), 7,33-7,20 (m, 6H), 7,13(dd, J=7,5, 7,8,1H), 6,97(d, J=8,4,2H), 6,80 (d, J= 7,2,1H), 6,74-6,64 (m, 5H), 6,32 (d, J=8,4,1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 5,44-5,40 (m,1H), 5,35-5,24 (m, 2H), 5,13-5,04 (m, 2H), 4,88 (d, J=17, 1H), 4,43 -4,25 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,53-3,20 (m, 8H), 3,14-3,06 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,59-1,51 (m,2H).</p>
E-60		921,1	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃, ppm, δ): 7,70-7,64 (m, 3H), 7,37-7,22 (m, 6), 7,13 (dd, J= 7,8, 7,5, 1H), 6,89(d, J=9,30, 2H), 6,80 (d, J=7,2, 1H), 6,72-6,67 (m, 3H), 6,28 (d, J=8,4,1H), 5,62-5,49 (m, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 5,34-5,05 (m,4H), 4,89 (d, J=17,4, 1H), 4,44-4,25 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,54-3,21 (m, 12H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,59-1,51 (m,2H).</p>
E-61		746,9	-
E-62		758,91	-

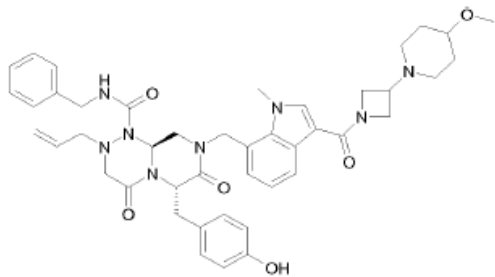
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-63		811,93	-
E-64		786,98	-
E-65		788,93	-
E-66		835,38	-
E-67		772,93	-

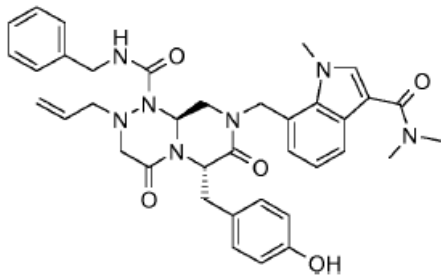
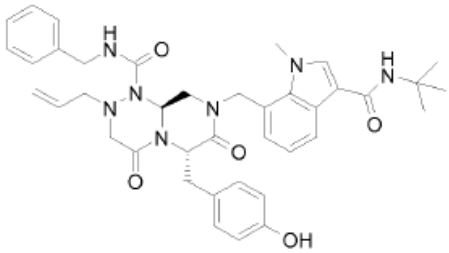
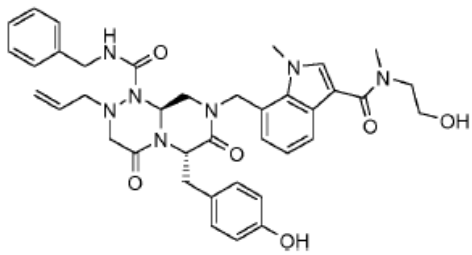
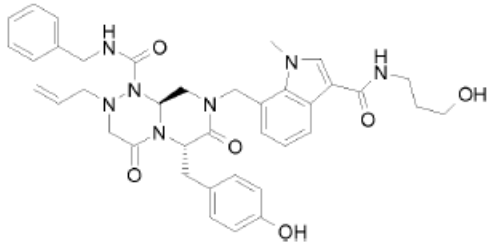
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-68		744,88	-
E-69		744,88	-
E-70		691,78	-
E-71		773,92	-
E-72		760,88	-

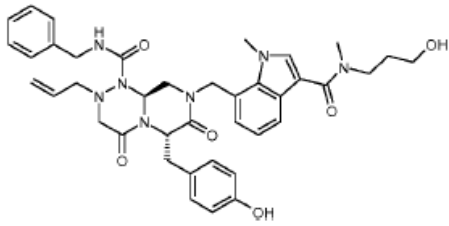
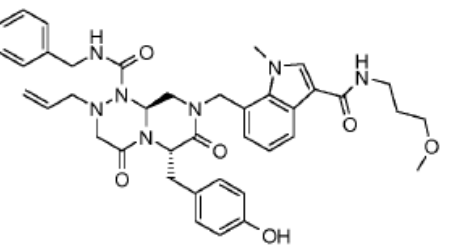
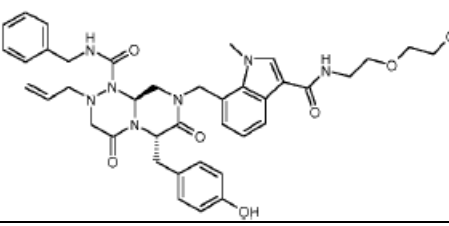
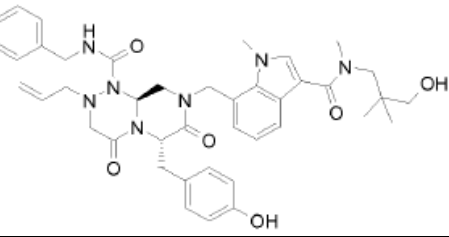
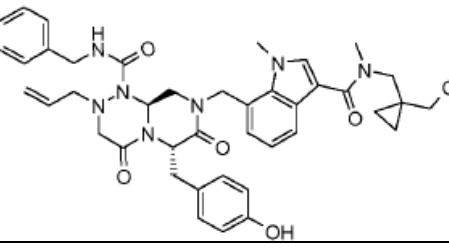
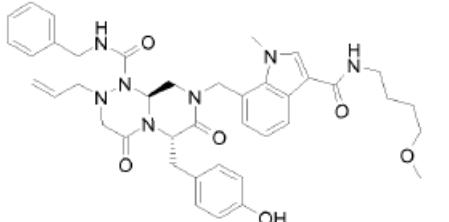
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
E-73		788,93	1H RMN(300MHz, CDCl ₃ , ppm, δ): 8,25 (d, J=8,1,1H), 7,36 -7,13 (m, 7H), 7,00-6,93 (m, 3H), 6,68-6,65 (m, 3H), 5,56-5,41 (m, 3H), 5,34-5,30 (m, 1H), 5,05-4,76 (m, 3H), 4,45-4,24 (m, 4H), 4,13-4,11 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,48-3,15 (m, 13H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,394-1,89 (m, 2H), 1,67-1,61 (m, 2H).

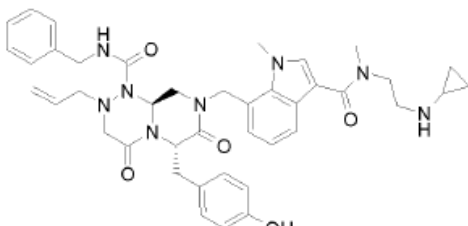
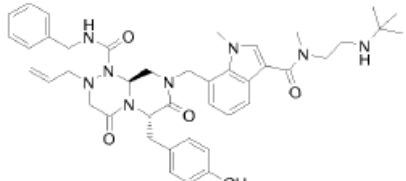
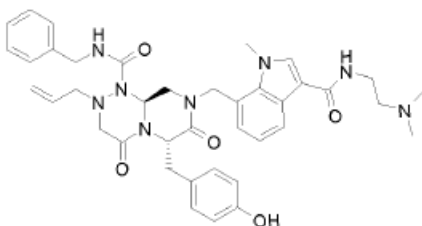
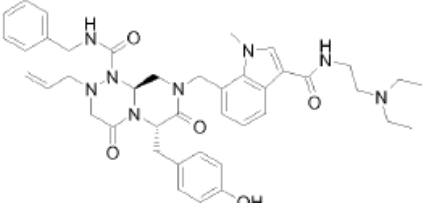
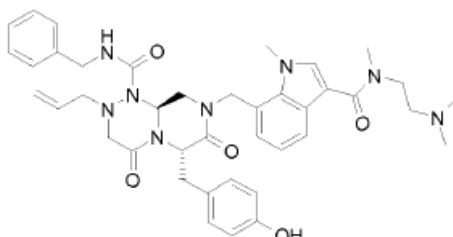
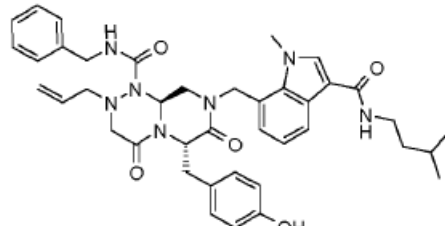
[TABLA 4]

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-1		663,77	(300 MHz, CDCl ₃): 1,254 (s, 9H), 2,734-2,942 (m, 2H), 3,133-3,157 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 3,175 (s, 3H), 3,361-3,514 (m, 4H), 4,620-5,299 (m, 5H), 5,642-5,898 (s, 1H), 6,008-6,036 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,123(s, 1H), 6,225-7,329 (m, 16H), 7,566-7,593 (d, J = 8,1 Hz, 1H)
F-2		691,82	-
F-3		693,79	1H RMN(300MHz, CDCl ₃ , ppm, δ): 7,79 (d, J=7,248, 1H), 7,38-7,12 (m, 7H), 6,97 (d, J=8,392, 2H), 6,89(d, J=7,248, 1H), 6,69-6,65 (m, 3H), 5,59-5,51 (m, 1H), 5,39-5,21 (m, 3H), 5,11-5,06 (m, 2H), 4,89 (d, J=17,923, 1H), 4,43-4,24 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,51-3,25 (m, 9H), 3,19(s, 3H)
F-4		693,79	-

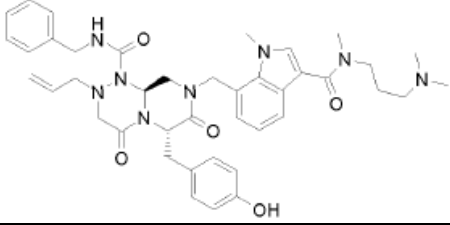
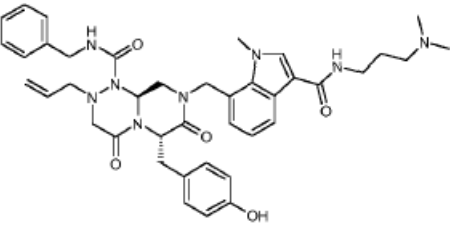
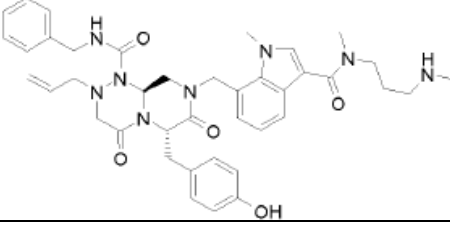
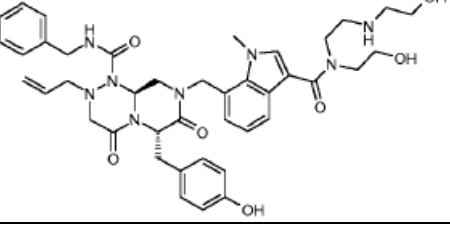
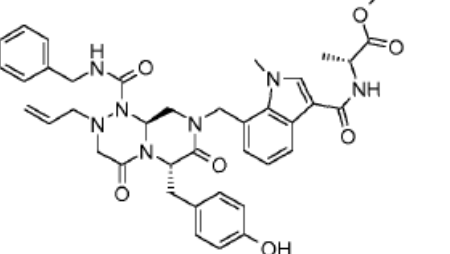
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-5		708,57	-
F-6		707,82	<p>1H RMN(300MHz, CDCL3, ppm, δ): 8,022 (d, J=7,629, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,14 (m, 6H), 6,90 (d, J=8,392,2H), 6,90 (d, J=7,248,1H), 6,80(t, J=4,959, 1H), 6,70-6,68 (m, 3H), 5,54-5,32 (m, 4H), 5,05-4,78 (m, 3H), 4,43-4,25 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,16-3,17 (m, 15H), 1,90 (m,2H)</p>
F-7		723,82	-
F-8		735,87	-
F-9		733,86	-
F-10		721,84	-

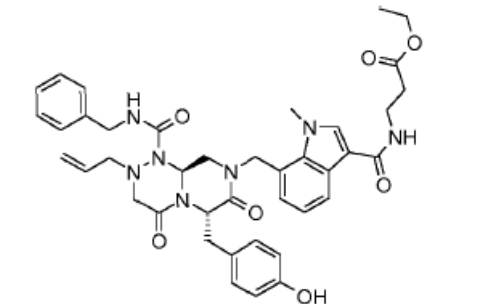
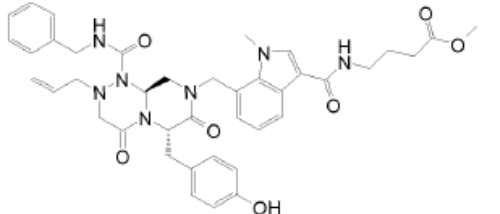
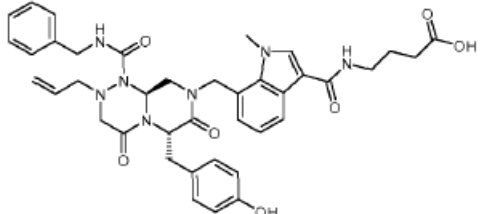
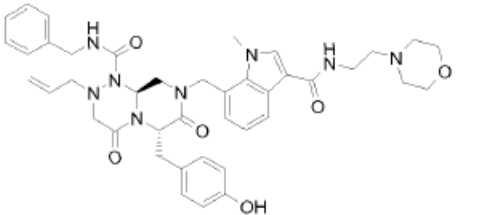
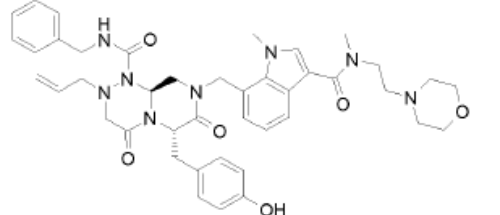
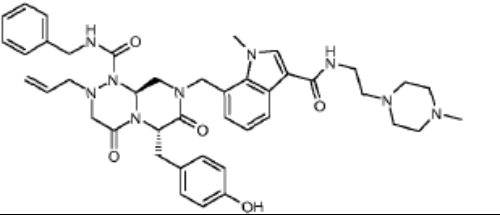
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-11		732,87	-
F-12		748,91	-
F-13		706,83	-
F-14		734,89	-
F-15		720,86	-
F-16		705,85	-

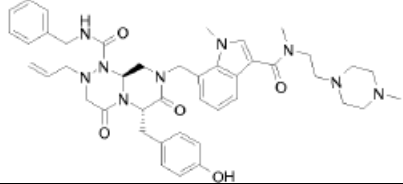
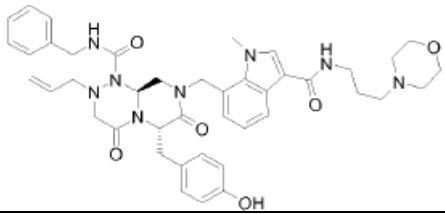
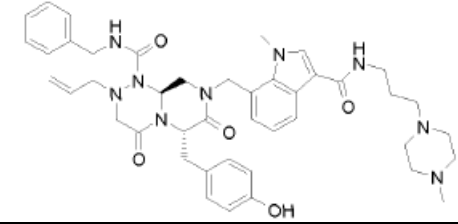
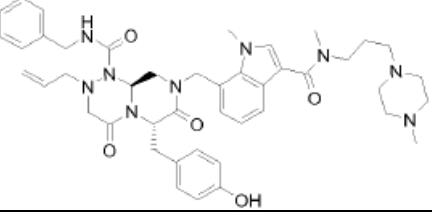
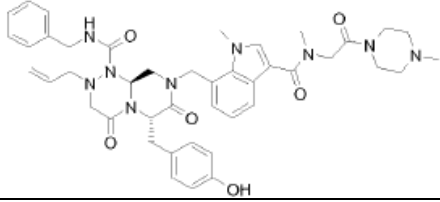
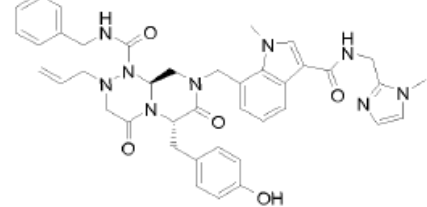
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-17		734,89	-
F-18		720,86	-
F-19		748,91	-
F-20		766,89	-
F-21		721,80	-

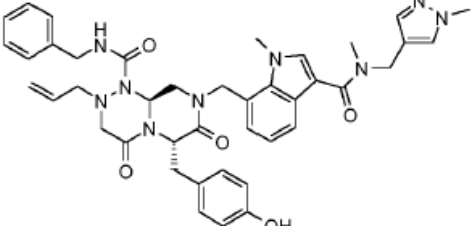
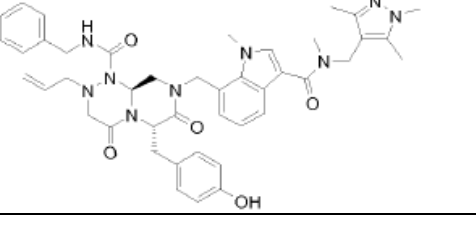
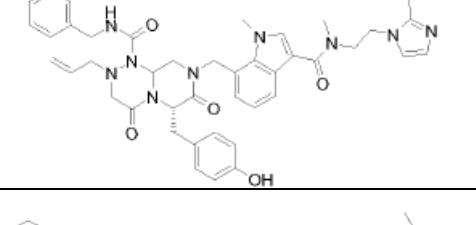
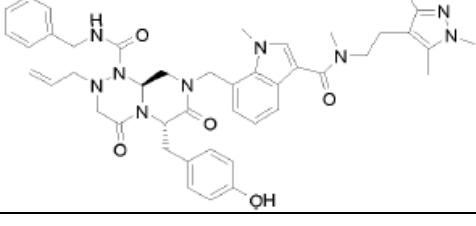
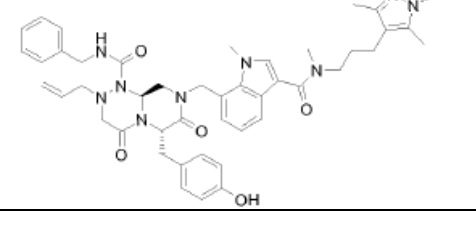
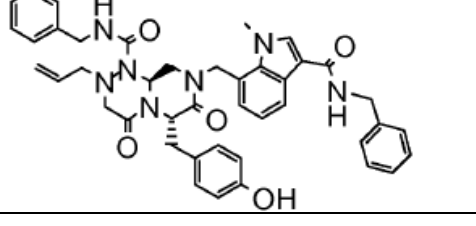
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-22		735,83	-
F-23		735,83	-
F-24		721,80	-
F-25		748,87	-
F-26		762,9	<p>1H RMN(300MHz, CDCL3, ppm, δ): 7,79 (d, J=7,248,1H), 7,40-7,11 (m, 7H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,73-6,60 (m,3H), 5,61-4,87 (m, 8H), 4,44-4,25 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,77-3,64 (m, 5H), 3,43~ 3,15 (m,10H), 3,02 (m,1H) 2,65 (m, 2H), 2,49 (m, 3H)</p>
F-27		761,91	-

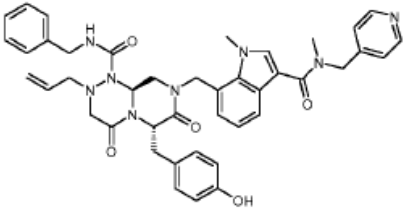
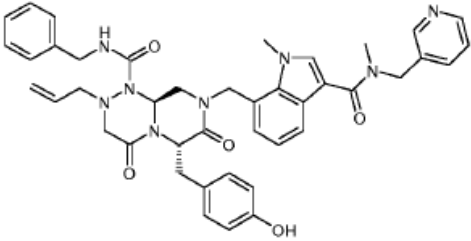
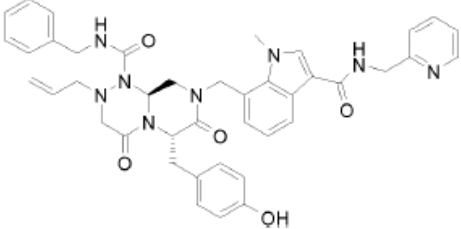
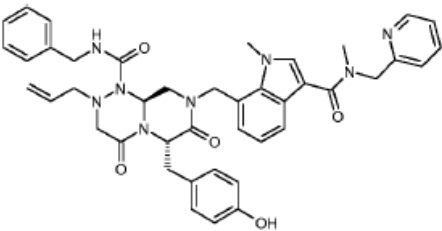
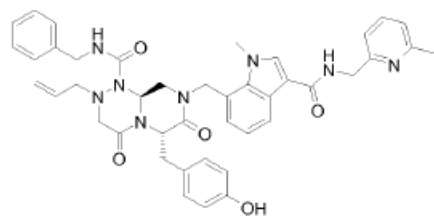
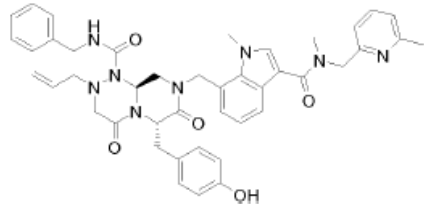
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-28		775,94	-
F-29		762,90	-
F-30		775,94	-
F-31		789,96	-
F-32		798,92	-
F-33		729,83	-

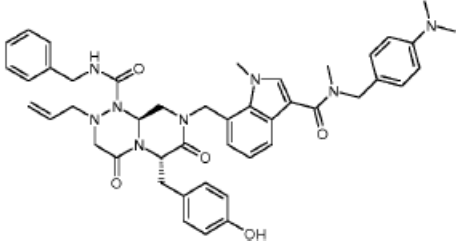
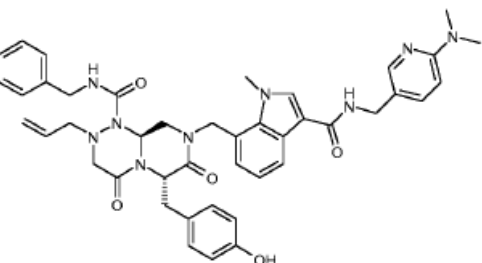
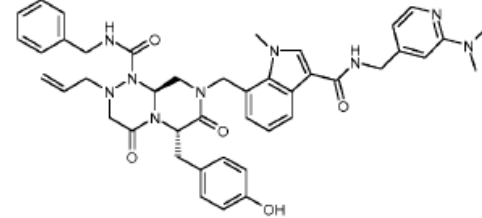
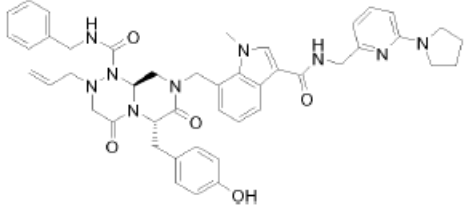
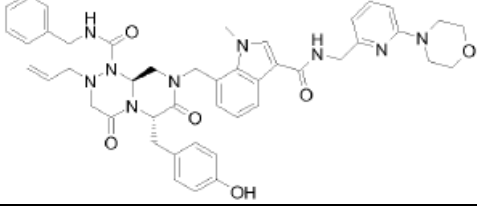
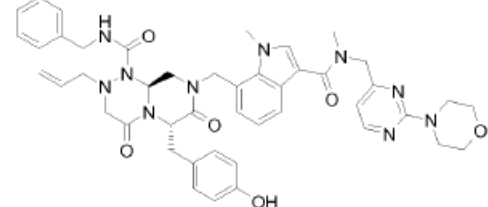
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-34		743,85	-
F-35		771,91	-
F-36		757,88	-
F-37		785,93	-
F-38		799,96	-
F-39		725,83	-

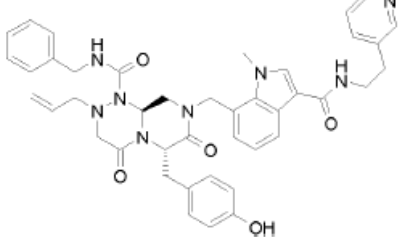
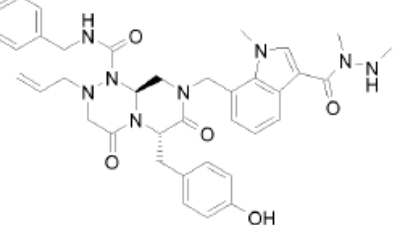
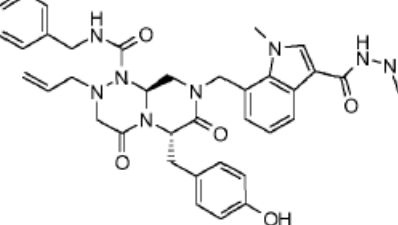
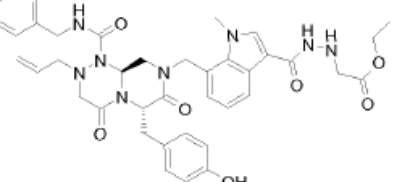
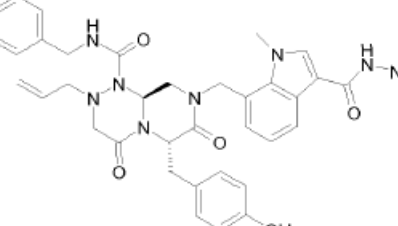
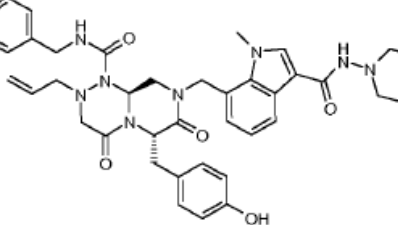
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-40		740,85	-
F-41		740,85	-
F-42		726,82	-
F-43		740,85	-
F-44		740,85	-
F-45		754,90	-

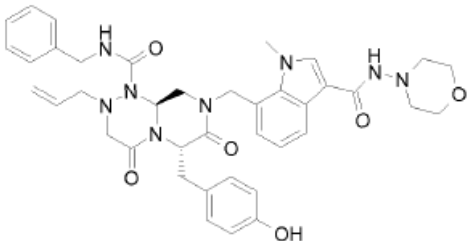
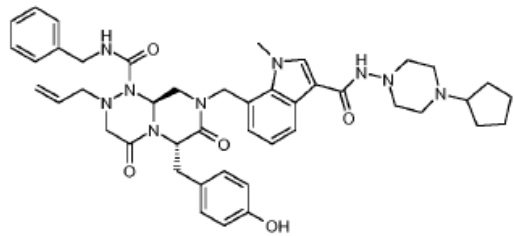
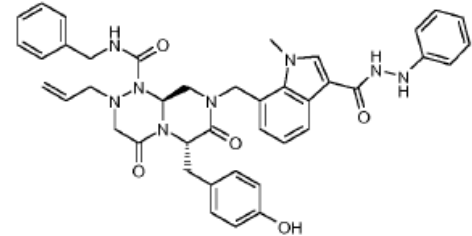
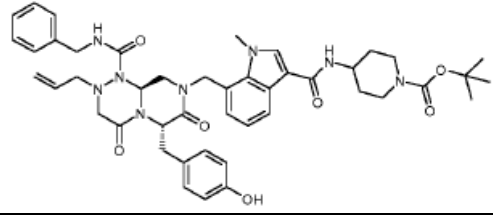
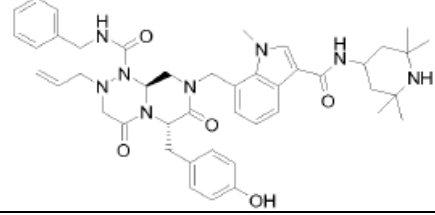
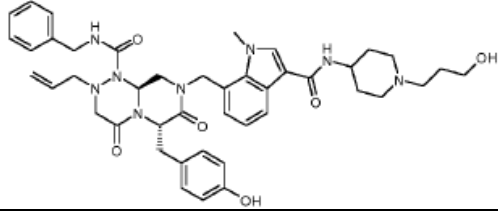
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-46		782,93	-
F-47		769,89	<p>1H RMN(300MHz, CDCl₃-d₃, ppm, δ): 8,12 (d, J=2,1, 1H), 8,01 (d, J=7,5, 1H), 7,52 (dd, J=9,0 2,4,1H), 7,44 (s, 1H), 7,36-7,19 (m, 5H), 7,07 (t, J=7,8,1H), 6,96 (d, J= 8,7,2H), 6,83 (d, J=6,9,1H), 6,69-6,65 (m, 3H), 6,48 (d, J=8,7, 1H), 6,43-6,36 (m, 1H), 5,62-5,38 (m, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 5,21-5,01 (m, 3H), 4,87 (d, J=17, 1H), 4,54-4,22 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,51-3,14 (m, 8H), 3,06 (s, 6H).</p>
F-48		769,89	-
F-49		795,53	-
F-50		811,93	-
F-51		826,94	-

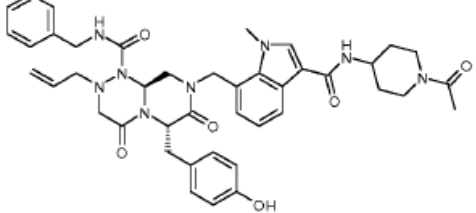
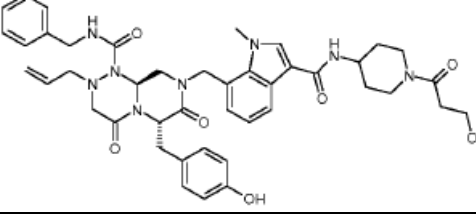
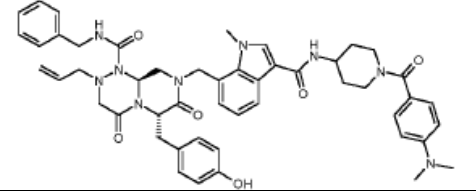
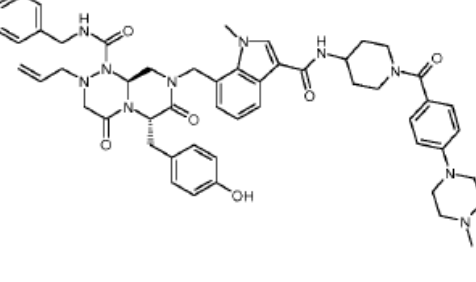
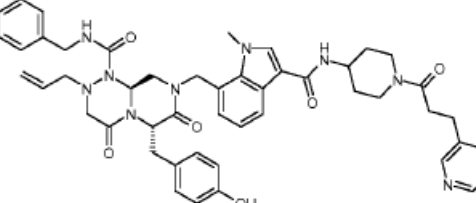
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-52		740,85	-
F-53		678,78	-
F-54		678,78	-
F-55		736,82	-
F-56		704,82	-
F-57		718,84	-

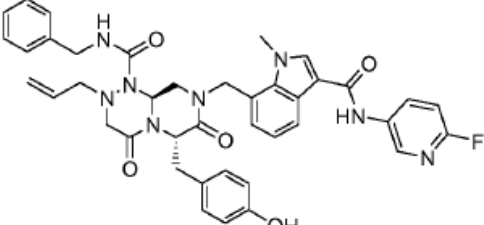
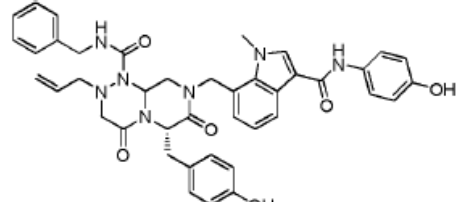
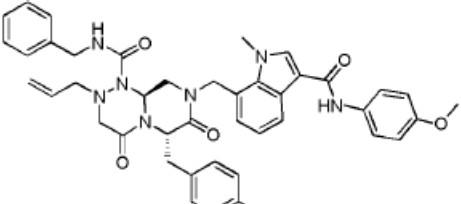
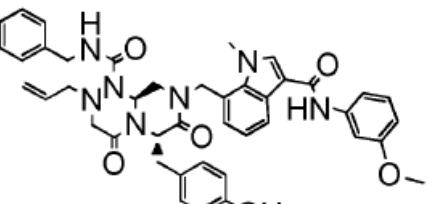
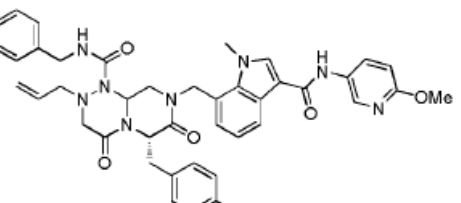
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-58		720,82	-
F-59		786,96	-
F-60		726,82	-
F-61		818,96	-
F-62		774,95	-
F-63		776,92	-

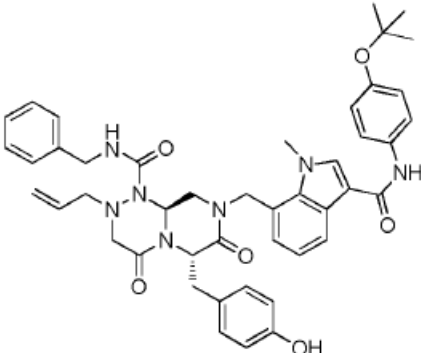
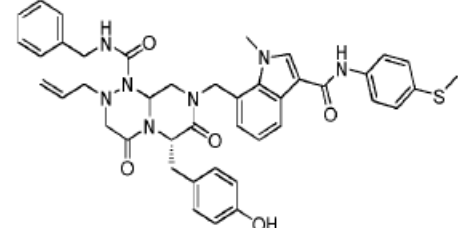
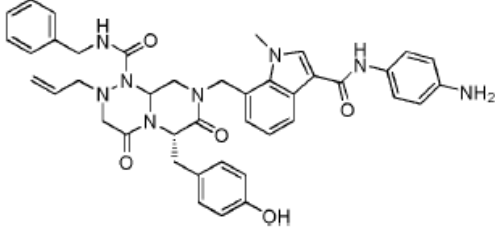
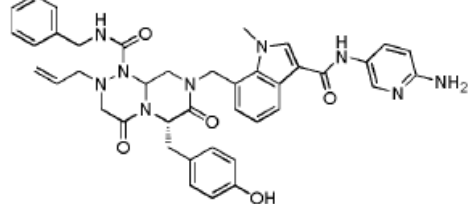
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
F-64		760,88	-
F-65		790,91	-
F-66		866,02	-
F-67		921,1	<p>¹H RMN (300 MHz, CDCl₃-d₃, ppm, δ): 8,06 (d, J=7,5, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,14 (m, 8H), 6,98 (d, J=8,7, 2H), 6,89-6,85 (m, 3H), 6,70-6,67 (m, 3H), 6,24 (d, J=7,5, 1H), 5,58~ 5,42 (m, 2H), 5,34-5,30 (m, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 5,08-5,04 (m, 2H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,43-4,24 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,52-3,06 (m, 15H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H).</p>
F-68		851,99	-

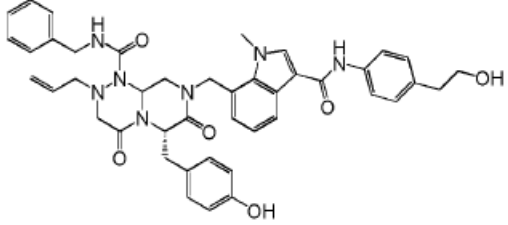
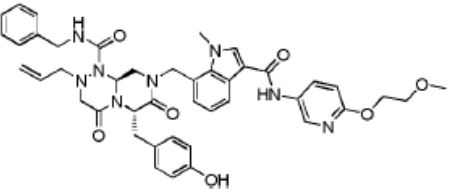
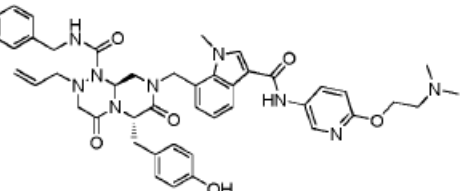
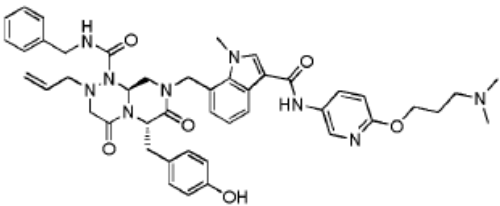
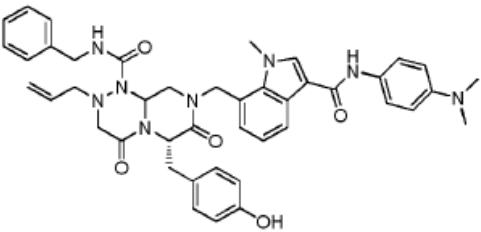
[TABLA 5]

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-1		730,79	-
G-2		727,81	-
G-3		741,83	-
G-4		741,83	-
G-5		742,82	-

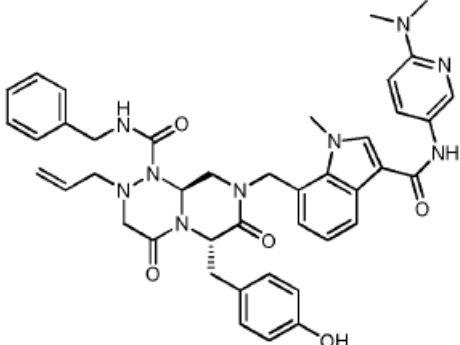
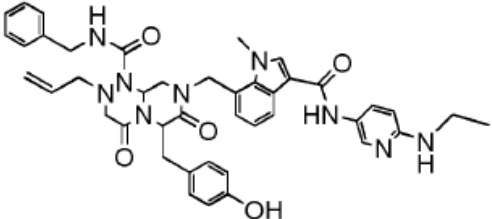
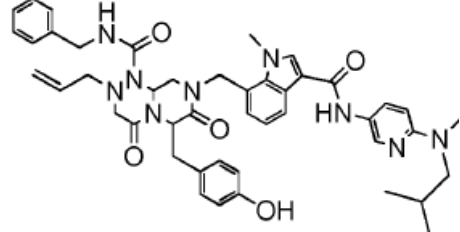
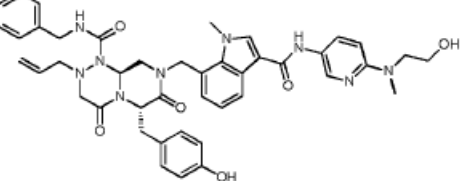
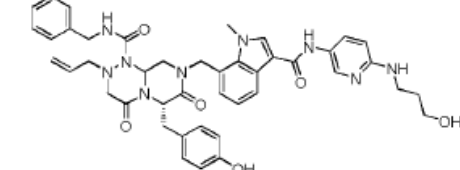
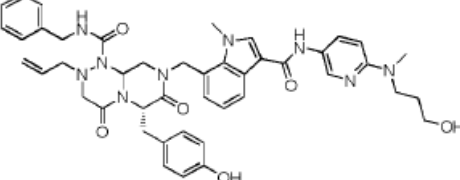
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-6		783,91	-
G-7		757,30	-
G-8		726,82	-
G-9		727,81	-

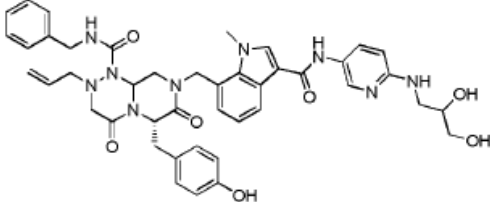
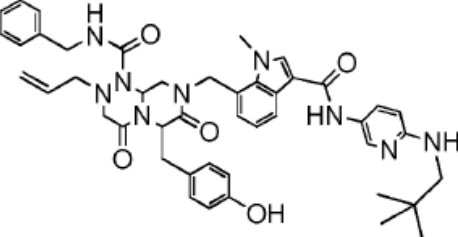
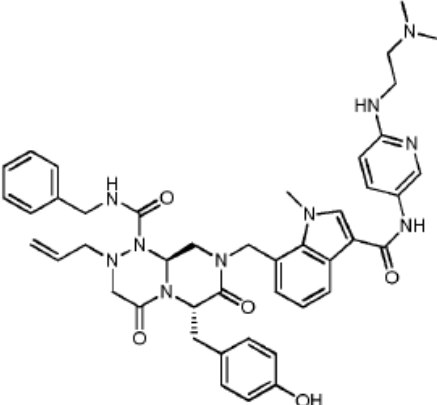
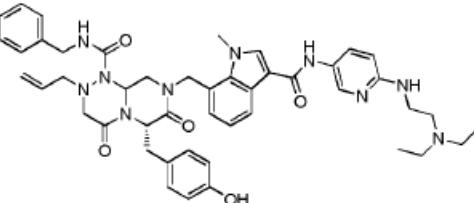
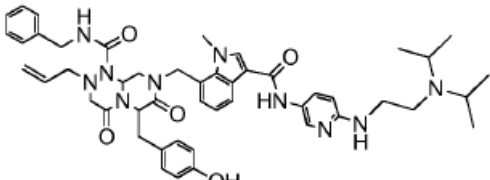
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-10		755,86	<p>1HRMN(300MHz,DMSO-d6,ppm, δ): 9,67(S,1H), 6,29(S,1H), 8,14-8,16 (m, 2H), 7,82(t, J=6,3Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,14-7,22 (m, 5H), 7,07 (t, J=7,8Hz, 1H), 6,90 (d, J=8, 4Hz, 2H), 6,71 (d, J=7,2Hz,1H), 6,62 (d, J=8,4Hz, 2H), 5,75-5,84 (m, 1H), 5,41-5,46 (m, 2H), 5,03-5,11 (m, 3H), 4,88 (d, J=15,9Hz, 1H), 4,64 (t, J=5,1Hz, 1H), 4,20 (t, J=6Hz, 2H), 4,06(S, 3H), 3,54-3,74(n-4 6H), 2,99-3,32 (m, 4H), 2,68(t, J=6,9Hz, 2H)</p>
G-11		786,35	-
G-12		799,92	-
G-13		813,94	-
G-14		754,88	-

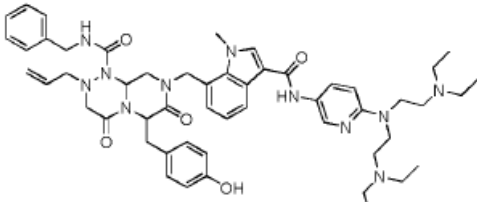
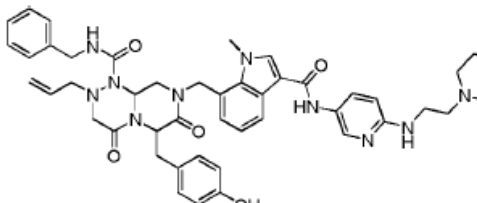
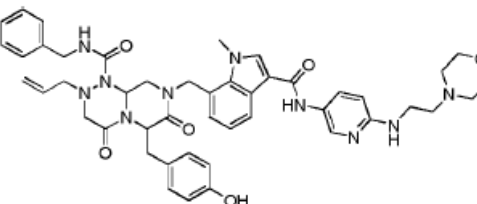
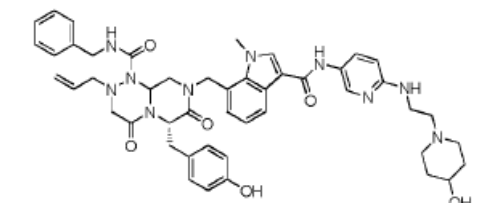
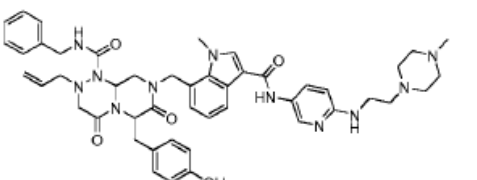
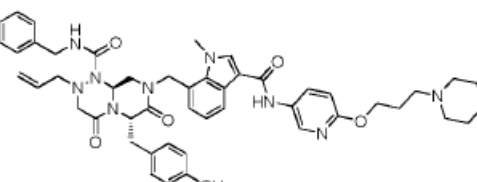
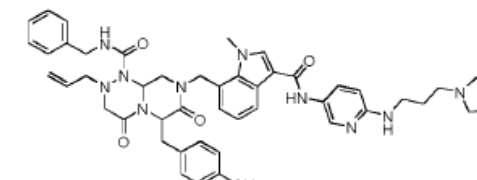
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-15		755,86	<p>¹H RMN(300MHz, CDCl₃, , ppm, δ) 8,14 (d, J=2,4Hz, 2H), 8,04 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,28~7,19 (m, 4H), 7,13 (d, J=6,9Hz, 2H), 7,02 (d, J=7,5Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,7Hz, 2H), 6,85 (d, J=6,9Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,72 (d, J=8,1Hz, 2H), 6,56 (d, J=9,6Hz, 1H), 5,49~5,64 (m, 1H), 5,27 (t, J=5,1Hz, 2H), 5,05 (d, J=11,1Hz, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,15~4,34 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,14~3,50 (m, 8H), 3,09 (s, 6H)</p>
G-16		755,86	
G-17		797,94	-
G-18		785,89	-
G-19		785,89	-
G-20		799,92	-

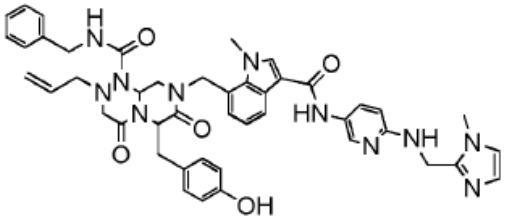
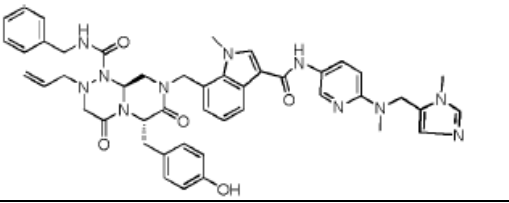
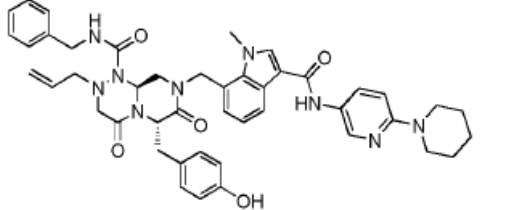
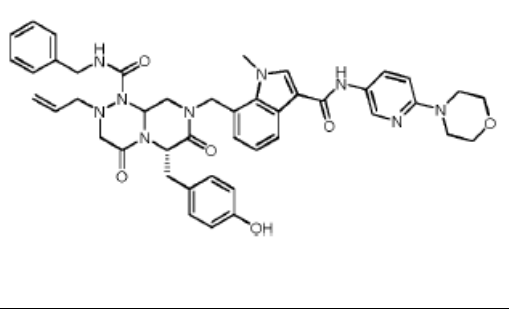
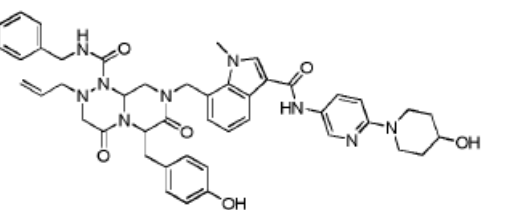
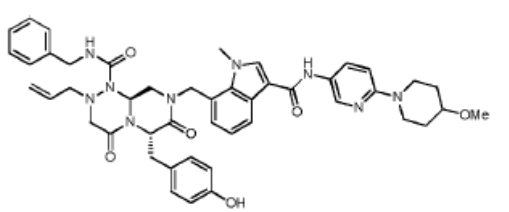
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-21		801,89	-
G-22		797,94	-
G-23		798,93	-
G-24		826,98	-
G-25		855,04	-

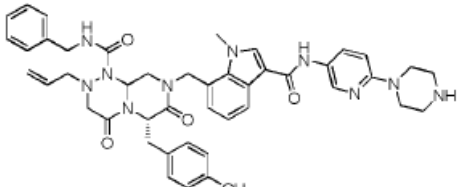
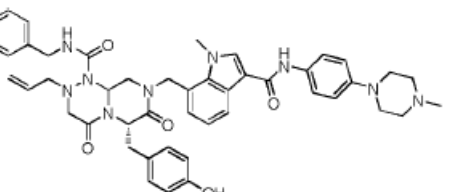
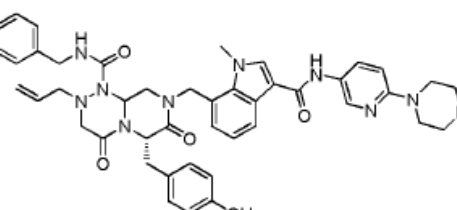
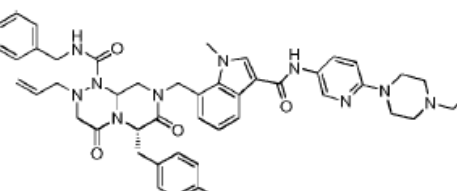
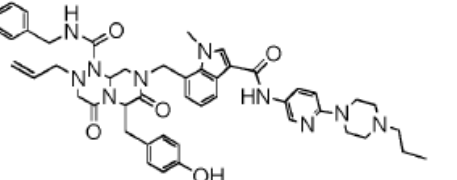
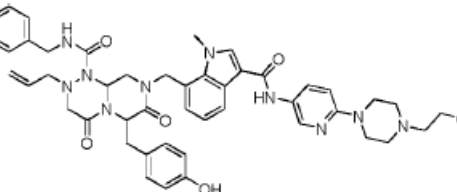
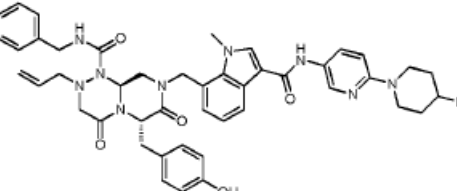
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-26		926,16	-
G-27		839,00	-
G-28		840,97	-
G-29		855,00	-
G-30		854,01	-
G-31		854,01	-
G-32		839	-

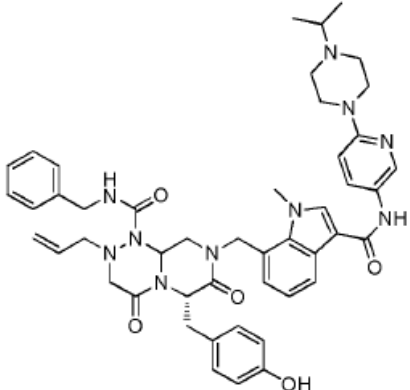
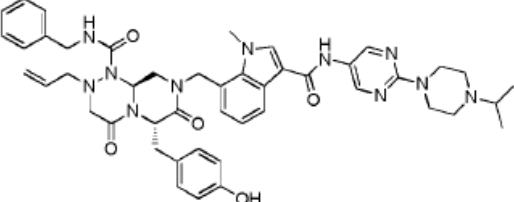
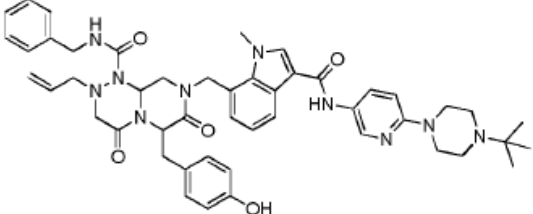
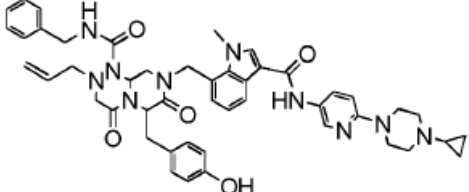
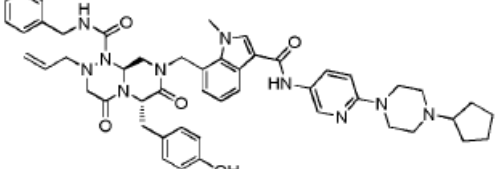
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-33		821,93	-
G-34		835,95	-
G-35		795,93	-
G-36		797,9	<p>1H RMN(300MHz, CDCl3, , ppm, δ) 8,11=8,15 (m, 3H), 8,06(d, J=7,8Hz, 1H), 7,18-7,33 (m, 4H), 7,14 (d, J=6,9,2H), 7,05(t, J=7,5Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,4Hz, 2H), 6,85 (d, J=6,9Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 4H), 5,52-5,63 (m, 1H), 5,30(t, J=5,4Hz, 2H), 4,93-4,99 (m,4H), 4,17-4,38 (m, 2H), 3,84(t, J=7,2Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,14-3,54 (m, 12H)</p>
G-37		811,93	-
G-38		825,95	-

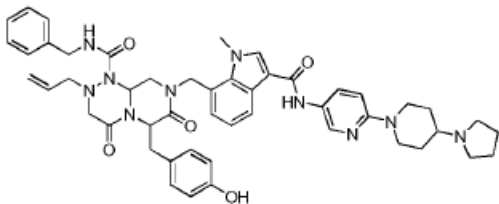
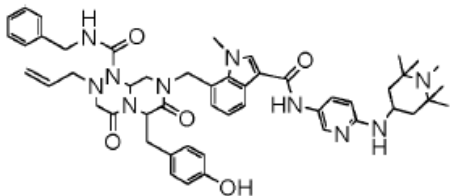
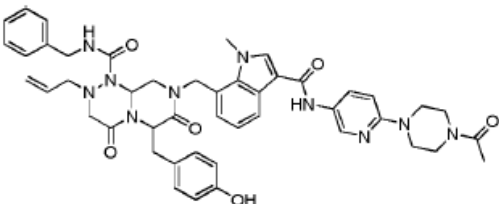
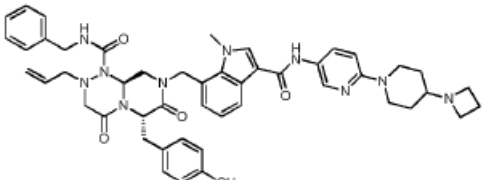
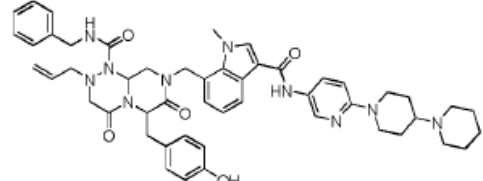
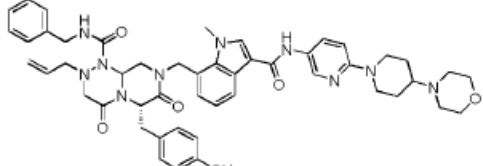
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-39		796,92	-
G-40		809,95	-
G-41		810,94	-
G-42		824,97	-
G-43		839	-
G-44		840,47	-
G-45		839,00	-

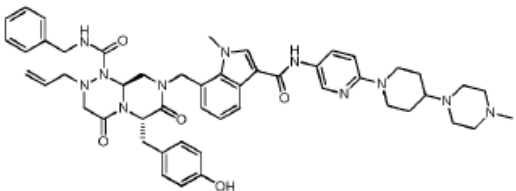
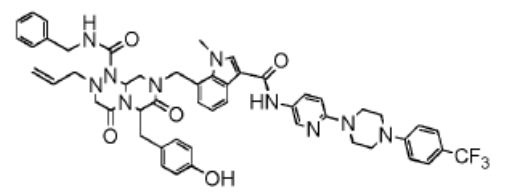
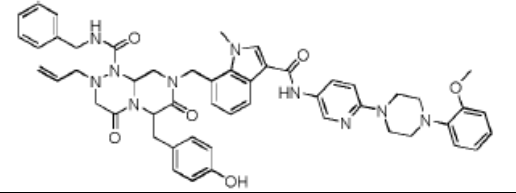
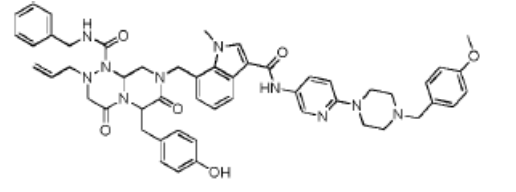
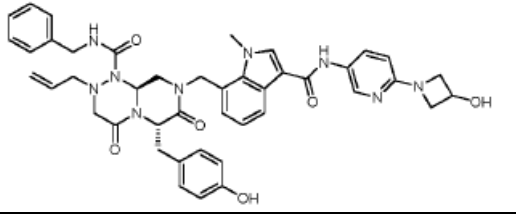
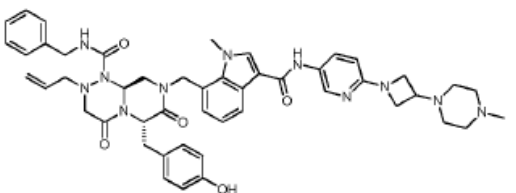
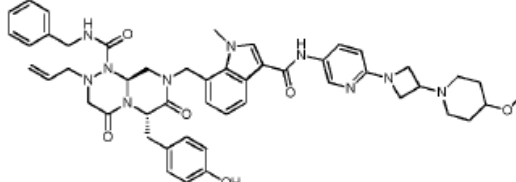
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-46		839	-
G-47		839,98	-
G-48		853,02	-
G-49		836,98	-
G-50		865,03	-

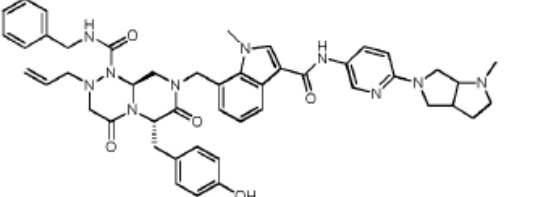
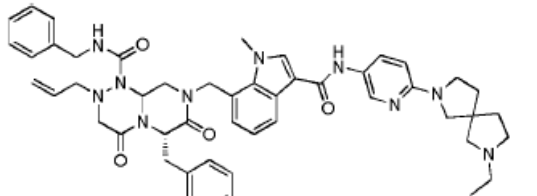
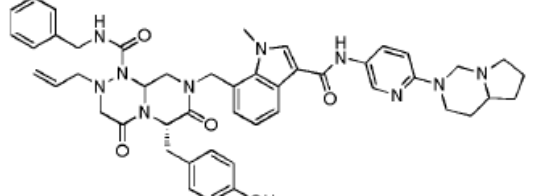
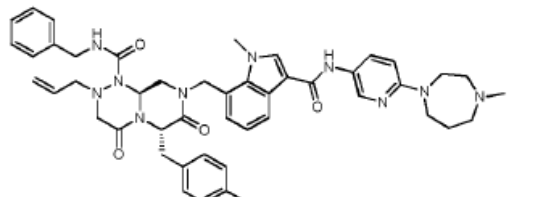
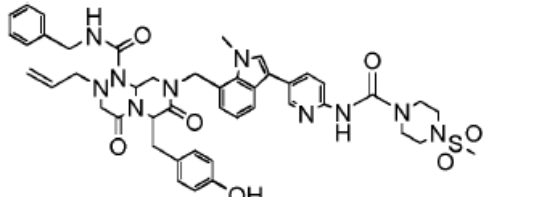
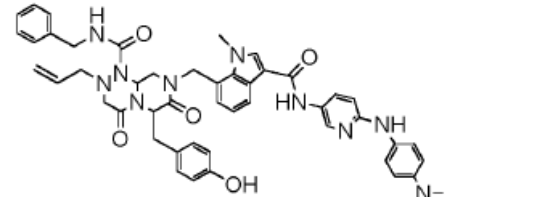
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-51		865,03	-
G-52		881,08	-
G-53		838,95	(300 MHz, CDCl ₃): 2,153 (s, 3H), 3,279-3,492 (m, 8H), 3,588 (s, 4H), 3,735-3,770 (dd, J = 12,0 Hz, J = 4,5Hz, 2H), 3,827 (s, 3H), 4,195-4,404 (qdd, J = 1,7 Hz, J = 15,0 Hz, J = 5,7 Hz, 2H), 4,935-5,330 (m, 6H), 5,514 - 5,647 (m, 1H), 6,671- 6,731 (m, 4H), 6,859 - 7,449 (m, 8H), 7,962 (s, 1H), 8,062-8,103 (m, 2H), 8,198-8,207 (d, J = 2,7 Hz, 1H)
G-54		851,01	-
G-55		879,06	-
G-56		881,03	-

(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-57		894,07	-
G-58		941,01	-
G-59		903,04	(300MHz,CDCI3): 3,138-3,529 (m, 8H), 3,692-3,752 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,850 (s, 3H), 3,905 (s, 3H), 4,195-4,410 (qdd, J = 43,2 Hz, J = 14,7 Hz, J = 5,7 Hz, 2H), 4,909-5,332 (m, 6H), 5,498-5,661 (m, 1H), 6,708-8,183 (m, 20H)
G-60		917,06	(300 MHz, CDCl3): d2,558-2,590 (m,4H),3,260-3,514 (m,8H),3,816 (s, 3H), 3,826 (s, 3H), 4,176-4,402 (m, 2H), 4,919-5,347 (m, 4H), 5,505-5,667 (m, 1H), 6,671-7,357 (m, 16H), 7,764 (s, 1H), 8,032-8,135 (m, 3H)
G-61		783,87	-
G-62		866,02	-
G-63		881,03	-

(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-64		836,97	-
G-65		864,44	-
G-66		836,98	-
G-67		824,96	-
G-68		875,01	-
G-69		846,97	-

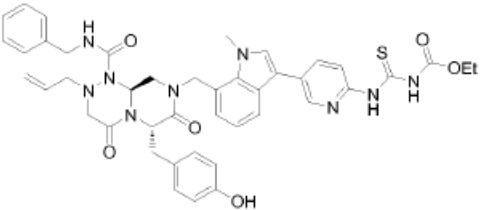
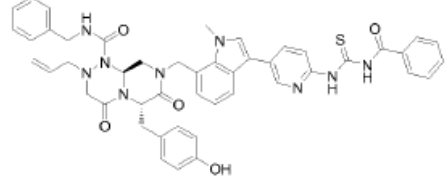
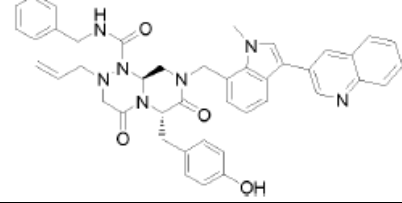
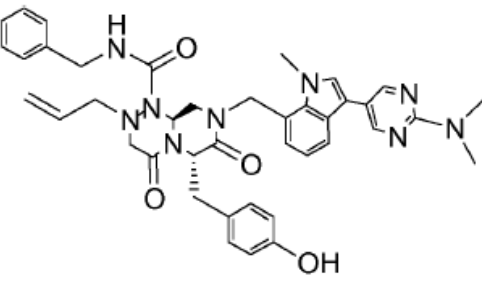
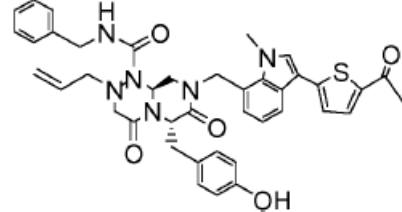
(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
G-70		769,84	-

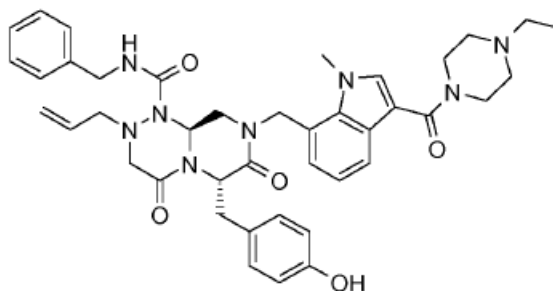
[TABLA 6]

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
H-1		726,82	-
H-2		693,79	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7,85 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,69 (s, 4H), 7,37 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,39~7,22 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, J=8,1 Hz), 7,04 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,95(d,1H,J=7,2Hz),6,70 ~6,67 (m,3H), 5,60~5,41 (m, 3H), 5,36 (t, 1H, J=5,7 Hz), 5,05 (d, 1H, J=11,1 Hz), 5,01 (d, 1H, J=15,3 Hz), 4,83 (d, 1 1H, , J=16,8 Hz), 4,47 (dd, 1H, J=15,0,6,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,0, 6,0 Hz), 4,03 (s, 3H), 3,48 ~3,19 (m, 8H)
H-3		746,87	(CDCl ₃ , 300MHz) δ 7,99 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,88 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,79 (dd, 2H, J=8,7, 2,1 Hz), 7,39~7,22 (m, 5H), 7,04 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J=6,9 Hz), 6,71~6,68 (m,1H), 6,69 (d, 2H, J=8,4Hz), 5,59~5,44 (m, 3H), 5,37 (t, 1H, J=5,7 Hz), 5,05 (d,1H,J=9,6Hz), 5,02 (d,1H,J=14,7 Hz), 4,84 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,47 (dd, 1H, J=15,0, 6,0 Hz), 4,33 (dd, 1H, J=15,0,6,0 Hz), 4,04 (s, 3H), 3,50~3,22 (m, 8H), 3,10 (s,3H)

(Continuación)

No.	Fórmula química	PESO MOLECULAR	RMN
H-4		815,94	300 MHz, CDCl ₃): 1,339-1,387 (t, J = J 7,2 ,2 Hz, 3H), 3,186-3,487 (m, 6H), 4,027 (s, 3H), 4,252-4,464 (m,4H)" 4,747-4,804 (d, J = 17,1 Hz, 1 1H), , 4,932-4,981 (d, J =14,7 Hz, 1H), 4,9975033 d, , J =10,8 Hz, 1H), 5,342-5,379 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,439-5,574 (m, 2H), 6,675-6,703 (m, 3H), 6,920-6,943 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,012-7,040 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,116-7,395 (m, 10H)
H-5		847,98	-
H-6		719,83	-
H-7		713,83	1H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 - 8,26 (s, 2H), 7,76 - 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,19 (m, 4H), 7,16 - 7,05 (t, J = J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 3H), 6,96 - 6,87 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,61 (dd, J =8,2, 2,1 Hz, 3H), 5,61- 5,44 (m, 3H), 5,40 - 5,32 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,06 - 4,96 (m, 1H), 4,96 - 4,86 (d, J = J = 15,0 Hz, 1H), 4,82 -4,69 (d, J=17,1Hz,1H), 4,50-4,23 (ddd, J = 44,6,15,0,5,9 Hz, 2H), 4,05 - 3,94 (s, 3H), 3,43 - 3,37 (d, J = 5,3 Hz, 4H), 3,31-3,19 (s, 6H)
H-8		716,85	-

Particularmente útil como mimético de giro inverso en la presente invención es un compuesto (Compuesto E-5) representado por



5 En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable significa una sal que se utiliza típicamente en el campo de la medicina, y los ejemplos de la misma pueden incluir sales metálicas del ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, y ácido fosfórico (por ejemplo, ortofosfato hidrógeno de sodio y sulfato hidrógeno de potasio), y las sales por tanto, detalladas no se limitan a los tipos de sal útiles en la presente invención. Particularmente útil como sal farmacéuticamente aceptable puede ser un hidrocloreuro o sulfato.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar económicamente los miméticos de giro inverso a escala masiva. El procedimiento para preparar el compuesto de acuerdo a la presente invención puede ejecutarse utilizando los siguientes procedimientos, pero no se limita a los mismos.

10 En concreto, el procedimiento incluye la introducción de un grupo ciano (-CN) en la posición 3 de indol-7-carbaldehído; la introducción de un grupo metilo y un grupo aminoacetal (al indol-7-carbaldehído en el que se introduce un grupo ciano (-CN)); la realización de amidación estereoselectiva con Cbz-tirosina-OtBu y ácido 2-(1-alil-4-bencilsemicarbazido) acético (para el indol-7-carbaldehído en el que un grupo ciano (-CN), un grupo metilo y un grupo aminoacetal son introducidos); la realización de la ciclación utilizando ácido fórmico (para el compuesto
15 amidado); y conversión del grupo ciano (-CN) del compuesto resultante en un grupo carboxilo y luego la ejecución de la amidación.

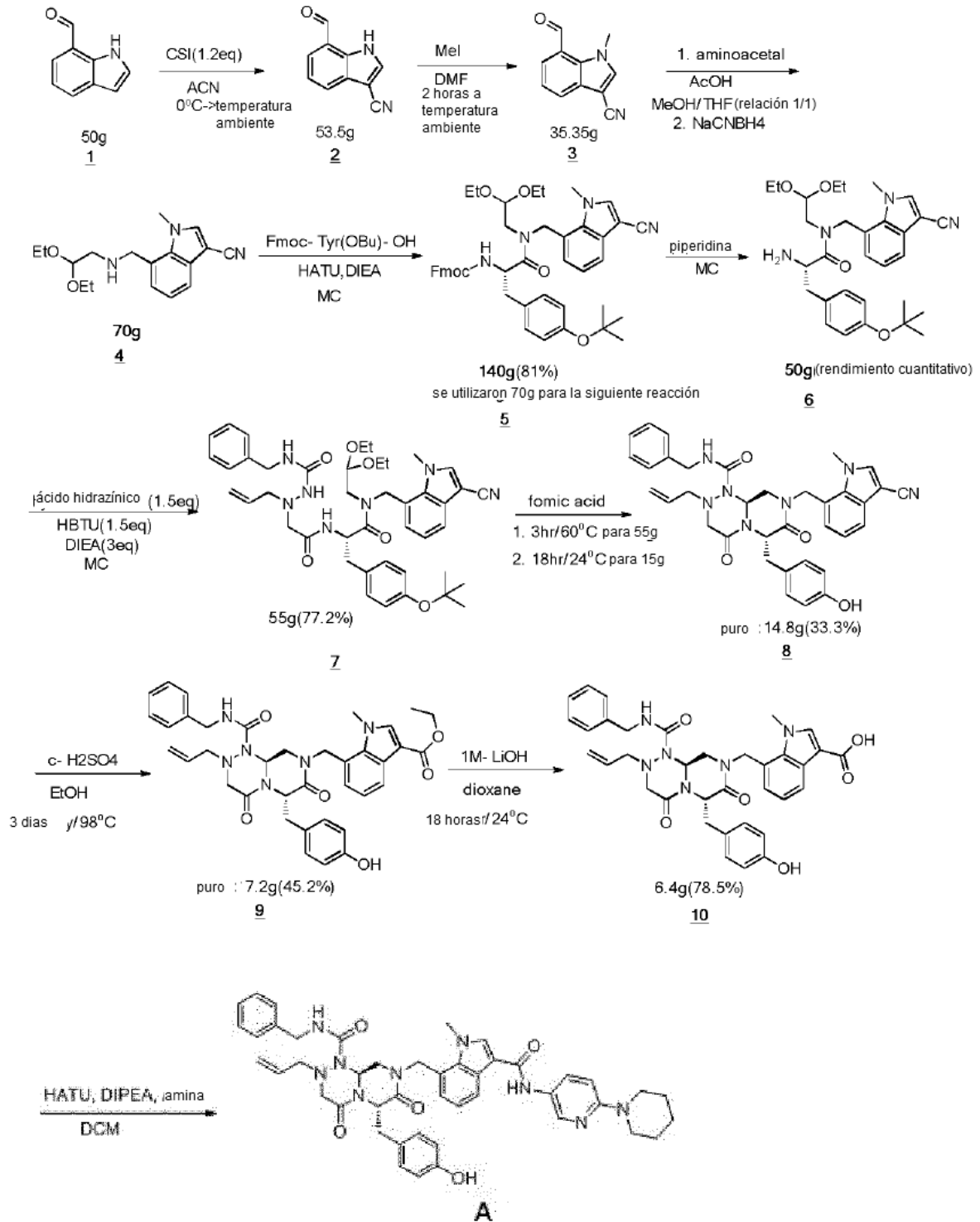
Además, el procedimiento de preparación del compuesto de acuerdo a la presente invención se puede realizar utilizando los siguientes procedimientos, pero no se limita a los mismos.

20 En concreto, el procedimiento incluye la yodación de indol-7-carbaldehído de modo que el yodo se introduce en la posición 3 de indol-7-carbaldehído; la introducción de un grupo metilo y un grupo aminoacetal (al indol-7-carbaldehído en el que se introduce un yodo); la realización de amidación estereoselectiva con Cbz-tirosina-OtBu y ácido 2-(1-alil-4-bencilsemicarbazido) acético (para el indol-7-carbaldehído en el que se introduce un yodo, un grupo metilo y un grupo aminoacetal); la realización de la ciclación utilizando ácido fórmico (para el compuesto amidado); y someter el compuesto resultante a una reacción de Suzuki utilizando un derivado de
25 ácido aril bórico y un catalizador de paladio.

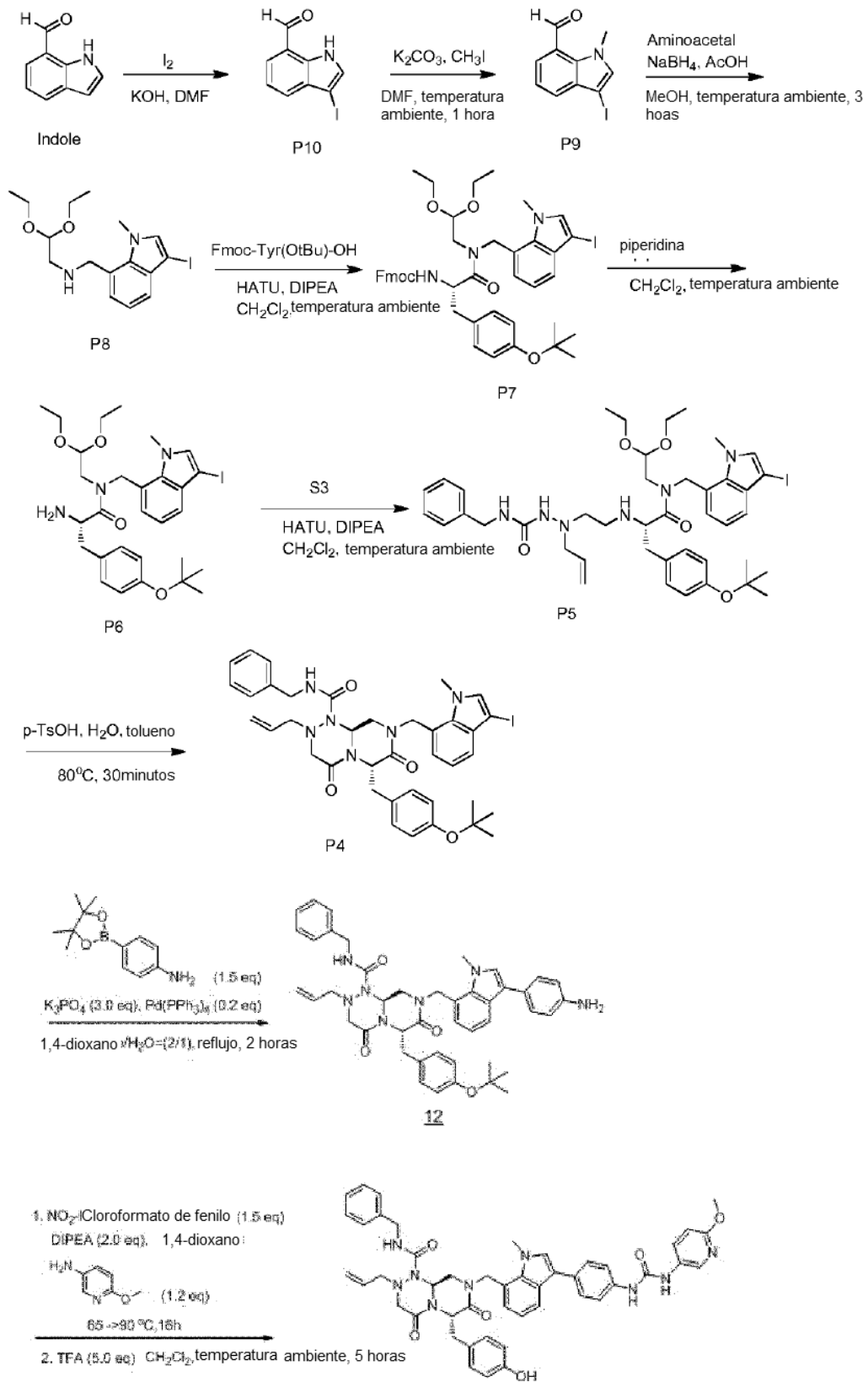
En el procedimiento de preparación anterior, el ácido 2-(1-alil-4-bencilsemicarbazido) acético puede prepararse de la siguiente manera: introducir trietilamina (TEA) a una solución de etilhidrazinoacetato; añadir bromuro de alilo en gotas a la solución (a la que se añade TEA); y añadir bencilisocianato en gotas a la solución (solución en la que se añaden TEA y bromuro de alilo).

30 Los esquemas de preparación esquemáticos de los compuestos representativos entre los compuestos de la presente en invención se ilustran a continuación, pero no se limitan a los mismos.

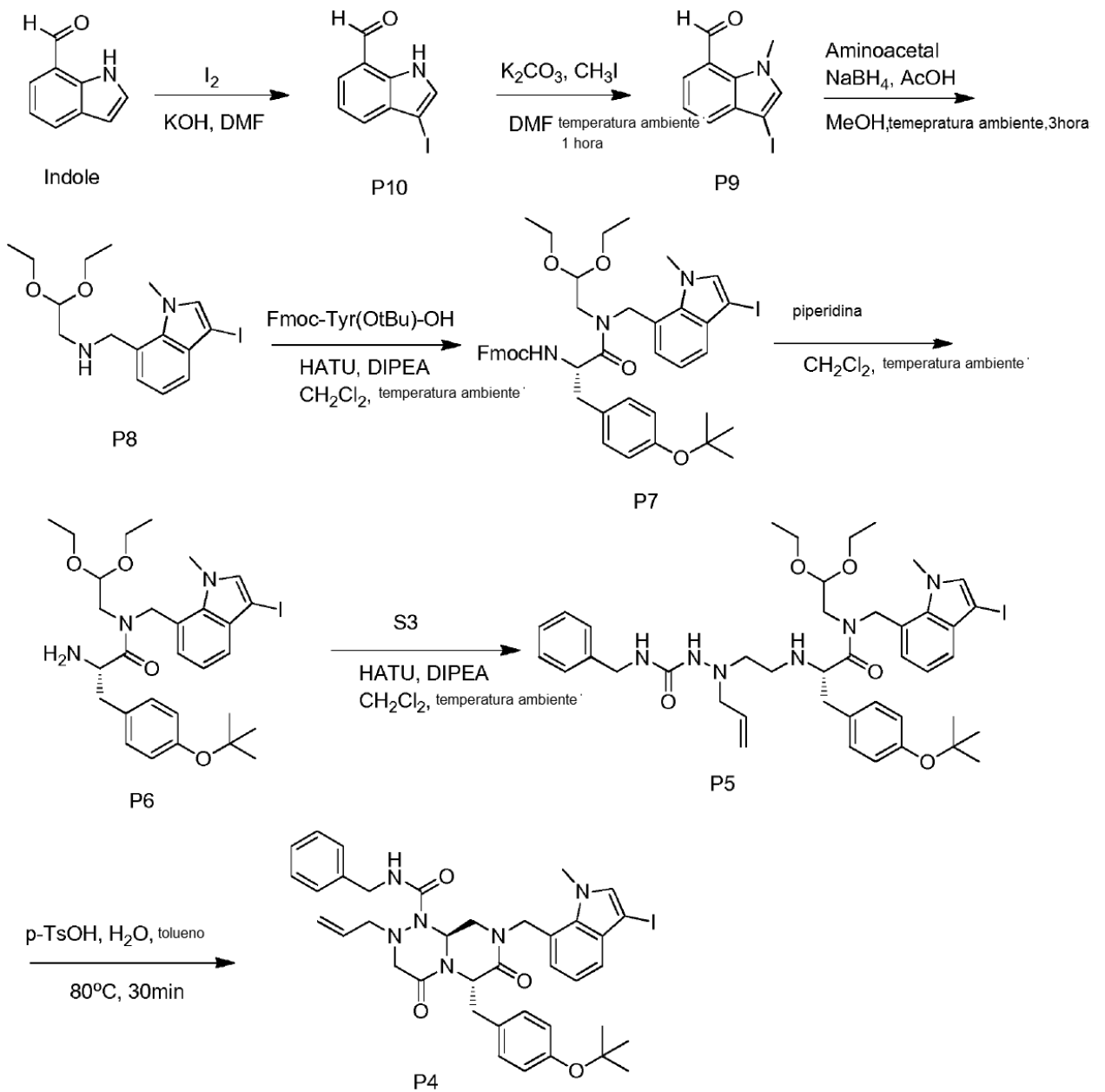
[Esquema de preparación 1]

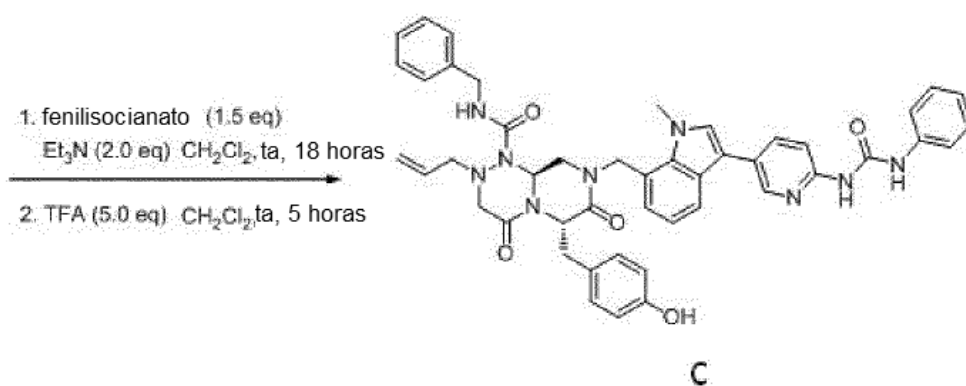
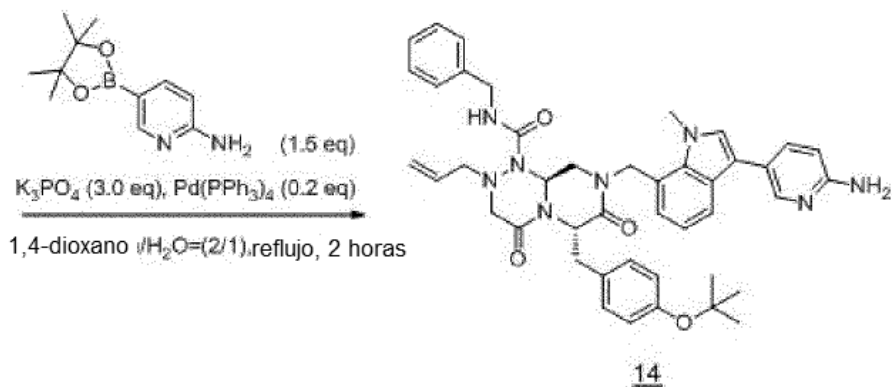


[Esquema de preparación 2]

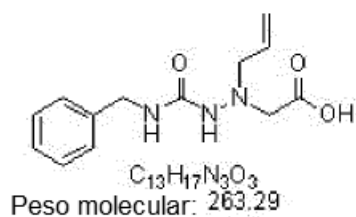


[Esquema de preparación 3]





En el Esquema de Preparación 2 o 3, S3 es un compuesto que tiene una estructura de



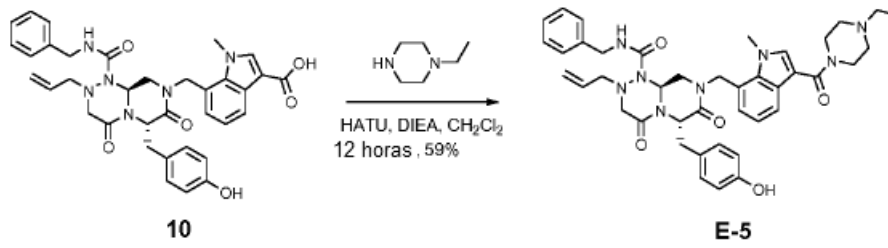
- 5 La estructura del compuesto de la presente invención tiene diferentes grupos funcionales en cuatro porciones de pirazino-triazinona utilizados como un marco básico, y también tiene dos quiralidades y por lo tanto debe ser sintetizado estereoselectivamente.

10 En el Esquema de Preparación 1, el compuesto de la presente invención puede producirse mediante la introducción de ácido carboxílico en la posición 3 del indol del indol-7-aldehído utilizado como material de partida, obteniendo de ese modo un compuesto intermedio, que es acoplado a continuación, junto con una variedad de aminas.

En el Esquema de Preparación 2 o 3, el compuesto de la presente invención puede producirse mediante la introducción de yodo en la posición 3 del indol del indol-7-aldehído utilizado como material de partida, obteniendo de ese modo un compuesto intermedio, al que luego se introducen un grupo carboxil arilo y un grupo aril amina utilizando una reacción de Suzuki, seguido por la realización de una reacción de acoplamiento.

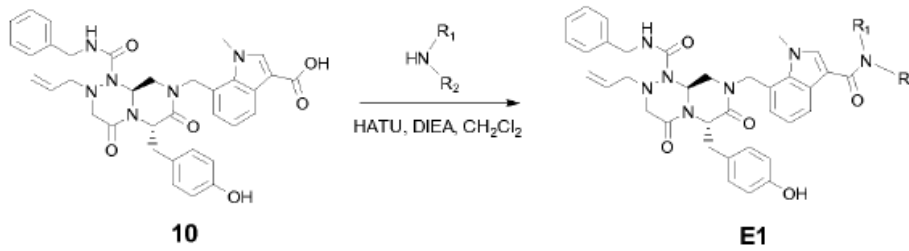
- 15 También, el compuesto de la presente invención puede ser preparado en los siguientes Esquemas de Preparación 4 a 8 a continuación, pero la presente invención no está limitada a los mismos.

[Esquema de preparación 4]



El compuesto 10 (ácido indol) del Esquema de preparación 1 se acopla con piperazina sustituida, sintetizando de ese modo el Compuesto E-5.

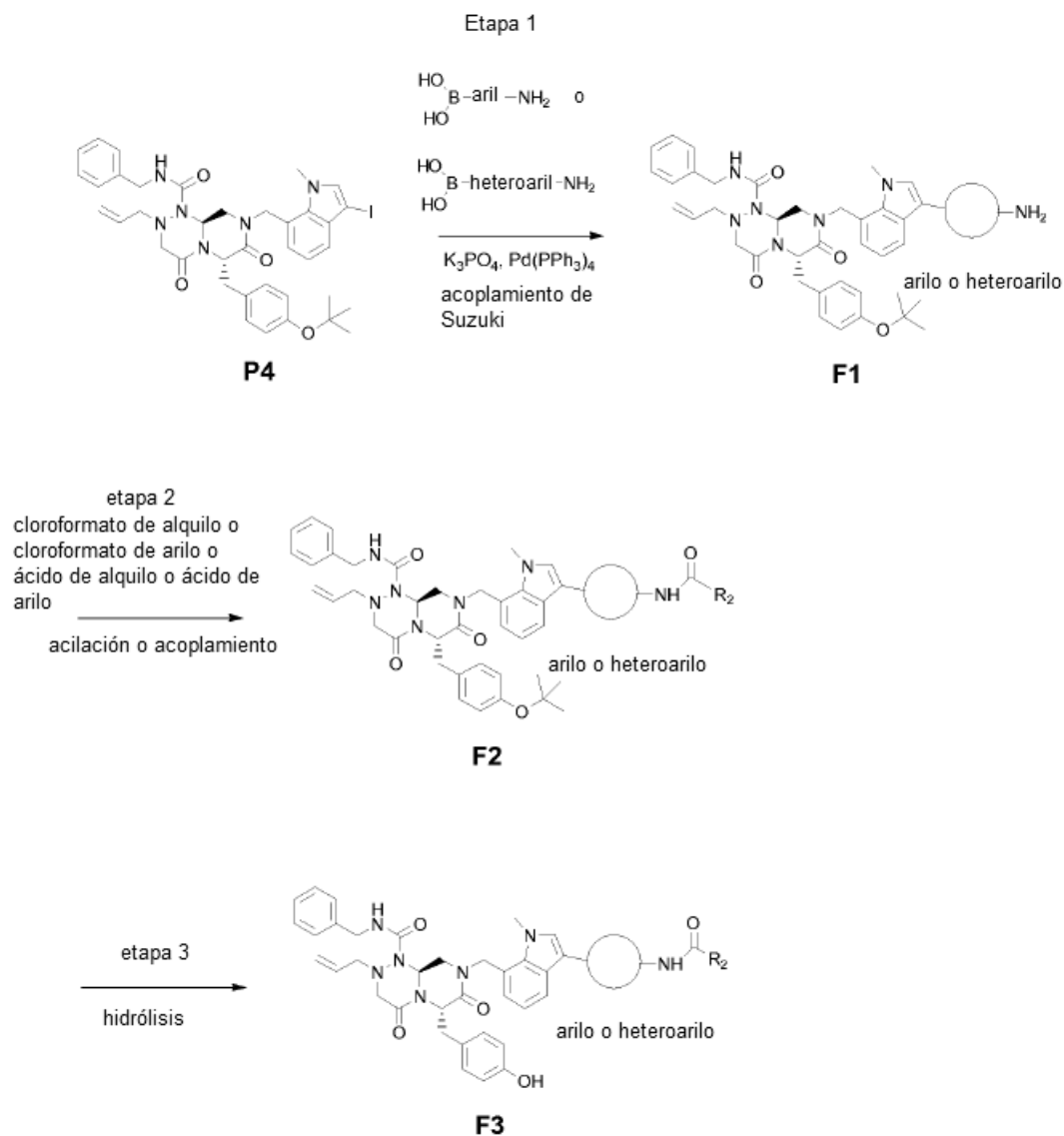
[Esquema de preparación 5]



5

El intermediario ácido indol, Compuesto 10, preparado en el procedimiento como en el Esquema de Preparación 1 puede acoplarse con amina (NHR_1R_2), preparando de ese modo un derivado de pirazino-triazina E1.

[Esquema de preparación 6]



Las respectivas etapas del esquema de preparación 6 son las siguientes:

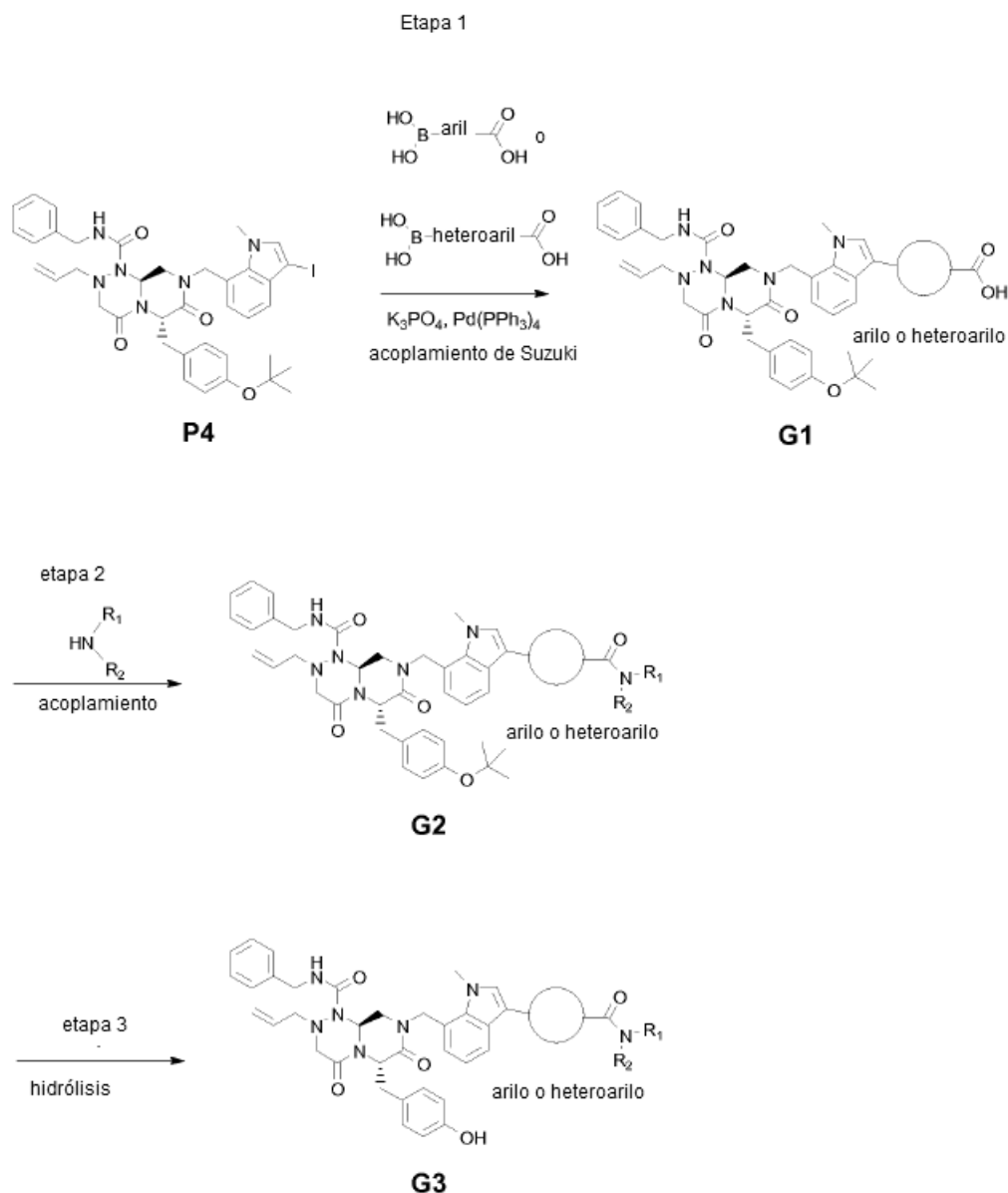
Etapa 1: acoplamiento de Suzuki de un intermediario indol P4 obtenido en el procedimiento como en el Esquema de Preparación 2;

5 Etapa 2: acilar el Compuesto F1 resultante del acoplamiento de Suzuki produciendo así un compuesto de acilo; y

Etapa 3: desproteger el compuesto de acilo F2.

[Esquema de preparación 7]

[Esquema de preparación 6]



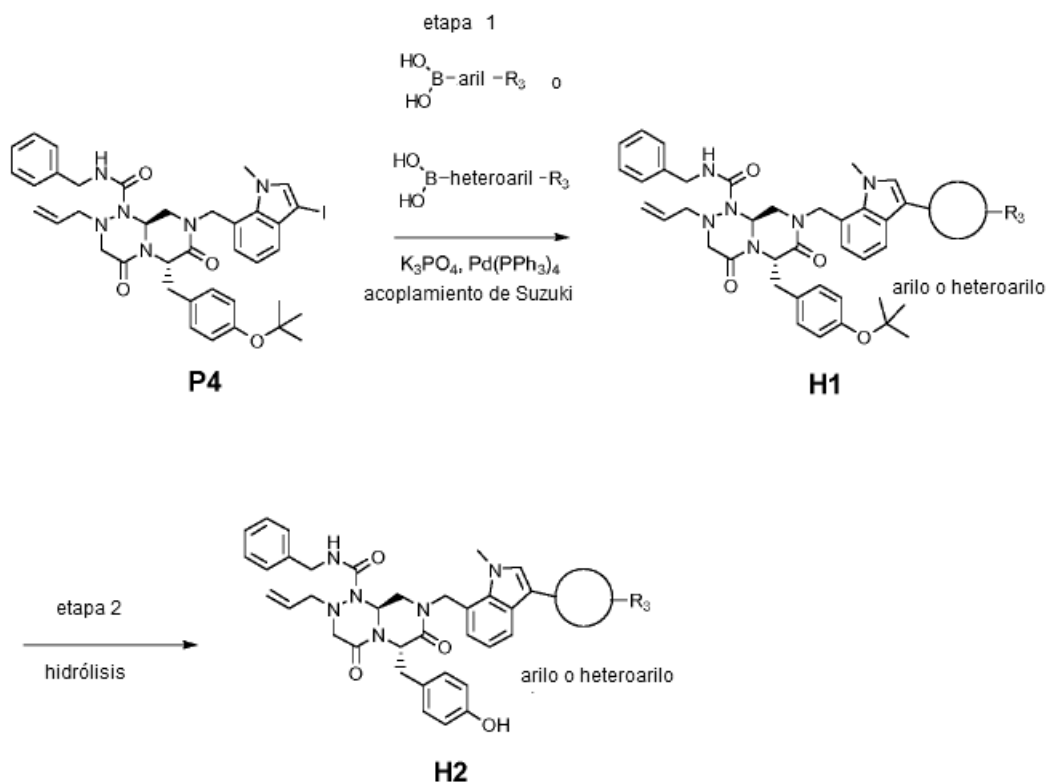
Las respectivas etapas del Esquema de Preparación 7 son las siguientes:

Etapa 1: acoplamiento de Suzuki de un intermediario de indol P4 obtenido en el procedimiento como en el Esquema de Preparación 2;

5 Etapa 2: acoplar el compuesto G1 resultante del acoplamiento de Suzuki con amina sustituida; y

Etapa 3: desproteger el compuesto de amida G2.

[Esquema de preparación 8]



Las respectivas etapas del Esquema de Preparación 8 son las siguientes:

Etapa 1: acoplamiento de Suzuki de un intermediario de indol P4 obtenido en el procedimiento como en el Esquema de Preparación 2; y

5 Etapa 2: desproteger el compuesto H1 resultante del acoplamiento de Suzuki.

Una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la Fórmula I de acuerdo a la presente invención puede utilizarse para tratar cáncer, en particular leucemia mieloide aguda.

También, una composición de inyección que contiene el compuesto representado por la Fórmula I de acuerdo a la presente invención puede utilizarse para tratar cáncer, en particular leucemia mieloide aguda.

10 Los siguientes ejemplos, que se exponen para ilustrar pero no deben interpretarse como limitantes de la presente invención, pueden mejorar la comprensión de la presente invención.

Las ilustraciones específicas del procedimiento de preparación de los compuestos de acuerdo a la presente invención se describen a continuación.

Ejemplo

15 **Ejemplo 1 <Preparación del Compuesto A>**

El Compuesto A de acuerdo a la presente invención se preparó mediante el Esquema de Preparación 1.

(1) Síntesis del Compuesto 2 (7-formil-1H-indol-3-carbonitrilo)

50 g del Compuesto 1 se disolvieron en 1 l de acetonitrilo y esta solución se enfrió hasta 5°C, y 36 ml (1,2 equivalentes) de clorosulfonilisocianato se añadió en gotas. La temperatura se elevó hasta temperatura ambiente (25°C) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió un exceso de DMF, y la mezcla resultante se agitó durante hora, después de lo que se terminó la reacción con un exceso de agua, seguido por la ejecución de la separación de capas con etilacetato (EA), deshidratación con MgSO₄, filtrado y concentración bajo presión reducida, produciendo 53,5 g (91,3%) del compuesto del título (Compuesto 2).

1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ) 12,58(bs, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,31 (d, J=3,1Hz, 1H), 8,03 (d, J=7,94Hz, 1H), 7,97(dd, J=7,72, J=1,13Hz, 1H), 7,49(t, 7,94Hz, 1H)

(2) Síntesis del Compuesto 3 (7-formil-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo)

53,4 g del Compuesto 2 se disolvieron en 600 ml de DMF, y se añadieron 215 g (5 equivalentes) de K_2CO_3 y 58 ml (3 equivalentes) de CH_3I , y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguida por la ejecución de la separación de capas utilizando H_2O y EA, deshidratación utilizando $MgSO_4$, y el filtrado y secado bajo presión reducida. El sólido producido se trató con hexano durante 30 minutos preparando de ese modo una suspensión que después se filtró y se secó, produciendo 35,4 g (61,2%) del compuesto del título (Compuesto 3).

1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 10,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,07, 1H), 7,95(dd, J=7,55, 1,12, 1H), 7,46 (d, J=7,62, 1H), 4,15 (s, 3H)

(3) Síntesis del Compuesto 4 (7-(((2,2-dietoxietil)amino)metil)-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo)

49 g del Compuesto 3 se suspendió en una mezcla de disolvente de CH_3OH (1 l) y THF (1 l), y se añadieron 42,4 ml (1,1 equivalentes) de dietil aminoacetal y 22,8 ml (1,5 equivalentes) de ácido acético a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó hasta 50°C de manera que el Compuesto 3 sin disolver estuviera completamente disuelto, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 18,4 g (1,1 equivalentes) de $NaCNBH_4$ a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora, seguido por la ejecución de la separación de capas utilizando H_2O y EA, deshidratación con $MgSO_4$, filtrado y secado bajo presión reducida, obteniendo de ese modo el compuesto del título crudo. Este compuesto del título crudo se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 70 g (87,3%) del compuesto del título (Compuesto 4).

1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 9,37(bis, 1H), 8,28(s,1H), 7,69 (d, J=7,58,1H), 7,49(bs, 1H), 7,31(t, J=8,05, 1H), 4,90(bs, 1H), 4,63(bs, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,15(bs, 2H), 1,15(t, J=6,98, 6H)

(4) Síntesis del Compuesto 5 ((3-(4-(terc-butoxi)fenil)-1-(((3-ciano-1-metil-1H-indol-7-il)metil)(2,2-dietoxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo)

70 g del Compuesto 4 y 106,8 g (1,0 equivalentes) de Fmoc-Tyr(OtBu)OH se disolvieron en 2l de DCM (diclorometano), y se añadieron 106 g (1,2 equivalentes) de HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y 97 ml (2,4 equivalentes) de DIPEA (Diisopropiletilamina) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, seguido por la ejecución de la separación de capas utilizando H_2O y DCM, deshidratación con $MgSO_4$, filtrado y secado bajo presión reducida, obteniendo de ese modo un compuesto del título crudo. Este compuesto del título crudo se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 140 g (81%) del compuesto del título (Compuesto 5).

1H RMN(300MHz, $CDCl_3$, ppm, δ): 7,75 (d, J=7,31, 2H), 7,70-7,48 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,30(t, J=7,75,2H) , 7,21-7,05 (m, 2H), 6,98-6,66 (m, 4H), 5,58 -5,32 (m, 1H), 5,14 -4,87 (m, 1H), 4,73 -4,61 (m, 1H), 4,44 -4,05 (m, 5H), 3,95 (d, J=18,76, 2H), 3,79-3,64 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 3H), 3,38-3,16 (m, 2H), 3,15-2,85 (m, 3H), 1,28 (m, 9H), 1,10 (m, 6H)

(5) Síntesis del Compuesto 6 ((S)-2-amino-3-(4-(terc-butoxi)fenil)-N-(((3-ciano-1-metil-1H-indol-7-il)metil)-N-(2,2-dietoxietil)propanamida) 6

70 g del Compuesto 5 se disolvieron en 700 ml de DCM, y se añadieron 70 ml de piperazina a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se añadió H_2O para separar las capas, después de lo que se eliminaron DCM y piperazina bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 50 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título (Compuesto 6).

1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm δ): 8,17 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,89, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,99 (d, J=8,35, 1H), 6,83 (m, 3H), 5,13 (m, 2H), 4,53(t, J=9,1, 0,5H), 4,33(t, J=5,34, 0,5H), 4,04 (m, 4H), 3,5-3,15 (m, 10H), 1,26 (s, 9H), 1,02 (m, 6H)

(6) Síntesis del Compuesto 7 ((S)-2-alil-N-bencil-2-(2-(((3-(4-(terc-butoxi)fenil)-1-(((3-ciano-1-metil-1H-indol-7-il)metil)(2,2-dietoxietil)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-oxoetil)hidrazinacarboxamida) 7

49 g del Compuesto 6, 33,9 g (1,2 equivalentes) de ácido de hidrazina y 53,5 g (1,5 equivalentes) de HBTU (O-Benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-hexafluoro-fosfato) se disolvieron en 1 l de DCM, y se añadió 49,2 ml (3 equivalentes) de DIPEA (diisopropiletilamina) a temperatura ambiente.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después de lo que la terminación de la reacción se confirmó, seguido por la conducción de la separación de capas con H_2O , deshidratación con $MgSO_4$, filtrado y secado bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 55 g (77,2%) del compuesto del título (Compuesto 7).

1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 8,64 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,50 (d, J=7,22, 1H), 7,35-7,05 (m, 9H), 6,86-6,60 (m, 3H), 5,84 (m, 1H), 5,28 -5,03 (m, 4H), 4,80 -4,10 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,5 -2,8 (m, 10H), 1,25 (m, 9H), 1,05 (m, 6H)

(7) Síntesis del Compuesto 8
((6S,9aS)-2-alil-N-bencil-8-((3-ciano-1-metil-1H-indol-7-il)metil)-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida)

5 55 g del Compuesto 7 se disolvieron en 1 l de ácido fórmico a esta solución se agitó a 60°C durante 2 horas. Se eliminó ácido fórmico bajo presión reducida, seguido por la conducción de la separación de capas con H₂O y EA, deshidratación con MgSO₄, filtrado y secado bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 14,8 g (33,3%) del compuesto del título (Compuesto 8).

10 1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 9,30 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81(t, J=6,56, 1H), 7,53 (d, J=7,67, 1H), 7,33 -7,12 (m, 6H), 6,89 (d, J=8,34, 2H), 6,75 (d, J=6,82, 1H), 6,62 (d, J=7,80, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,40 (d, J=10,74, 2H), 5,11-5,05 (m, 3H), 4,90 (d, J=16,09, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,70(t, J=11,37, 1H), 3,61 -3,55 (m, 3H), 3,41 -3,09 (m, 3H), 3,02(dd, J=11,85, 3,48, 1H)

(8) Síntesis del Compuesto 9
(7-(((6S,9aS)-2-alil-1-(bencilcarbamoil)-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxohexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-8(2H)-il)metil)-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de metilo)

15 14,8 g del Compuesto 8 se disolvieron en 900 ml de etanol (EtOH) y esta solución se enfrió hasta 5°C, y se añadió en gotas 27,23 g (14,8 M) de H₂SO₄, y la mezcla se agitó a 98°C durante tres días y después se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido por la conducción de la separación de capas con H₂O y EA, deshidratación con MgSO₄, y el filtrado y secado bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 7,2 g (45,2%) del compuesto del título (Compuesto 9).

20 1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 9,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,96 (d, J=7,69, 1H), 7,80(t, J=6,22, 1H), 7,30 -7,12 (m, 5H), 7,10(t, J=7,66, 1H), 6,88 (d, J=8,40, 2H), 6,70 (d, J=7,24, 1H), 6,62 (d, J=8,38, 2H), 5,79 (m, 1H), 5,43 -5,37 (m, 2H), 5,10-5,02 (m, 3H), 4,90 (d, J=15,93, 1H), 4,27-4,20 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,70(t, J=11,31, 1H), 3,633,53 (m, 3H), 3,19-3,01 (m, 4H), 1,32(t, J=6,88, 3H)

(9) Síntesis del Compuesto 10 (ácido)
7-(((6S,9aS)-2-alil-1-(bencilcarbamoil)-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxohexahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazin-8(2H)-il)metil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico)

30 7,18 g del Compuesto 9 se disolvieron en 540 ml de dioxano y esta solución se enfrió hasta 5°C, y 540 ml (50 equivalentes) de 1M LiOH se añadió en gotas. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, y se eliminó dioxano bajo presión reducida. Se añadió éter para separar las capas, y la capa acuosa se enfrió hasta 5°C, y el pH se ajustó hasta 2 utilizando c-HCl, seguido por la conducción de la separación de capas con EA, deshidratación con MgSO₄, y el filtrado y secado bajo presión reducida, produciendo 6,4 g (78,5%) del compuesto del título (Compuesto 10).

35 1H RMN(300MHz, DMSO-d₆, ppm, δ): 11,96(bs, 1H), 9,28(bs, 1H), 7,98~7,96 (m, 2H), 7,80(t, J=6,56, 1H), 7,31~7,17 (m, 5H), 7,07(t, J=7,64, 1H), 7,89 (d, J=8,23, 2H), 6,70 (d, J=7,77, 1H), 6,62 (d, J=7,85, 2H), 5,79 (m, 1H), 5,45~5,37 (m, 2H), 5,09~5,02 (m, 3H), 4,95 (d, J=16,03, 1H), 4,20-4,01 (m, 5H), 3,59(t, J=11,13, 1H), 3,62~3,51 (m, 4H), 3,27~2,96 (m, , 3H)

(10) Síntesis del Compuesto A
((6S,9aS)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-((1-metil-3-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)carbamoil)-1H-indol-7-il)metil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida)

40 30 mg del Compuesto 10 se disolvieron en 10 ml de diclorometano, y se añadieron 0,02 ml (2,4 equivalentes) de DIPEA (diisopropiletilamina) y 21 mg (1,2 equivalentes) de HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), y esta mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 9,1 mg (1,2 equivalentes) de 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-amina, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguido por la conducción de la separación de capas con H₂O, deshidratación con Na₂SO₄, y el filtrado y secado bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 10 mg (27%) del compuesto del título (Compuesto A).

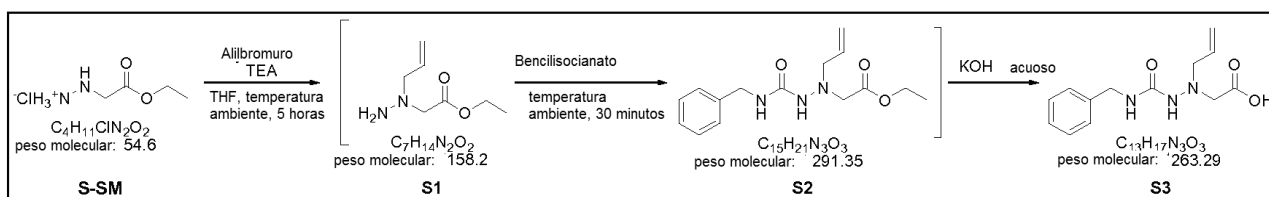
50 1H RMN(300MHz, CDCl₃-d, ppm, δ): 8,10~8,06 (m, 3H), 8,03~7,99 (m, 1H), 7,38 (d, J=0,6Hz, 1H), 7,31~7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J=6,9Hz, 2H), 7,07(t, J=7,8Hz, 1H), 6,98 (d, J=4,8Hz, 2H), 6,86 (d, J=7,2Hz, 1H), 6,75~6,68 (m, 4H), 5,61~5,52 (m, 1H), 5,31~5,27 (m, 2H), 5,07 (d, J=10,2Hz, 2H), 4,96~4,83 (m, 1H), 4,37~4,17 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,49~3,22 (m, , 12H), 3,17-3,12 (m, 1H).

Ejemplo 2 <Preparación del Compuesto B>

El Compuesto B de acuerdo a la presente invención se preparó mediante el Esquema de Preparación 2.

(1) Síntesis de S3 (ácido 2-(1-alil-4-bencilsemicarbazido)acético)

En el Esquema de Preparación 2, el procedimiento de preparación de S3 fue el siguiente.



67 g de etilhidrazinoacetato se disolvieron en 673 ml de THF (tetrahidrofurano), y se añadió 121 ml de TEA (triethylamina), y se añadió en gotas 41 ml de bromuro de alilo durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas y se filtró, después de lo cual se añadió en gotas 53 ml de bencilisocianato al filtrado durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completar la agitación, se añadió en gotas una solución de 48 g de KOH (hidróxido de potasio) en 673 ml de agua purificada, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de finalizar la agitación, se añadieron 403 ml de MC (diclorometano) y 269 ml de hexano, y la mezcla se agitó, y se llevó a cabo la separación de capas. La capa acuosa se lavó una vez más con 201 ml de MC. El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 3 utilizando 100 ml de c-HCl, y esta solución se agitó durante 30 minutos, y se extrajo con 1.009 ml de MC. La capa de MC extraída se deshidrató con 269 g de Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo así concentrado se cristalizó utilizando 134 ml de EA (etilacetato) y 269 ml de hexano, y se filtró. El sólido filtrado se convirtió en una suspensión utilizando 134 ml de EA, después de lo cual la suspensión se filtró a 0 ° C, y se secó al vacío utilizando un horno de vacío, produciendo 40 g (rendimiento 35%) del sólido blanco S3.

1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ 10,84 (bs, 1H), S 7,90 (s, 1H), S 7,4-7,3 (m, 5H), S 6,42 (t, J=5,0 Hz, 1H), S 5,85-5,72 (m, 1H), S 5,28 (dd, J=28,5,2,0 Hz, 1H), S 5,19 (d, J=17 Hz, 1H), S 4,47-4,42 (m, 2H), S 3,70 (dd, J=40,0, 2,5Hz, 1H).

(2) Síntesis de P10 (3-Iodo-1H-indol-7-carbaldehído)

A un material de partida (indol-7-carbaldehído), se añadió con agitación una solución de 24 g de I_2 en 125 ml de DMF (dimetilformamida), y se añadió 5,3 g de KOH, después de lo cual se dejó que la mezcla reaccione. La terminación de la reacción se confirmó con cromatografía en capa delgada (TLC), después de lo cual la separación de capas se llevó a cabo con 354 ml de EA y 354 ml de agua purificada. La capa orgánica se lavó con Na_2SO_4 acuoso 10%, se secó con Na_2SO_4 (sulfato de sodio), se filtró y se concentró a 40 ° C, obteniendo de ese modo P10 como un residuo concentrado.

1H-RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 10,3 (bs, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,75 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,44 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,37 (t, 1H, J=7,2 Hz); m/z 272,14 [M+1]⁺

(3) Síntesis de P9 (3-yodo-1-metil-1H-indol-7-carbaldehído)

17 g de P10 se disolvieron en 100 ml de DMF y se agitó. La solución agitada se enfrió hasta 10°C, y se añadieron 18 g de K_2CO_3 (carbonato de potasio) y se añadió en gotas 6 ml de CR_3I (metilyoduro). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas, después de lo cual se confirmó la desaparición del material de partida y K_2CO_3 se filtró, seguido de la realización de la cristalización con hexano, obteniendo de ese modo P9.

1H-RMN (CDCl_3 , 300MHz) δ 10,2 (s, 1H), 7,76 (td, 1H, J=7,8, 1,2 Hz), 7,31(t, 1H, J=7,8 Hz), 7,12 (s, 1H), 4,14 (s, 3H)

(4) Síntesis de P8

Se disolvieron 18 g de P9 en 600 ml de CH_3OH (metanol) y se añadieron 0,4 ml de ácido acético. Se añadieron 14 ml de aminoacetaldehído dietilacetato a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas y después se enfrió a 10 °C. Se añadió lentamente 3,3 g de un reductor NaCNBH_3 (cianoborohidruro de sodio) (con cautela, ya que se generan hidrógeno gaseoso y calor). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se confirmó la terminación de la reacción, y se condujo la separación de capas utilizando 354 ml de EA y 354 ml de agua purificada. La capa orgánica se deshidrató utilizando 141 g de Na_2SO_4 (sulfato de sodio) y se cristalizó con hexano, obteniendo de ese modo P8.

(5) Síntesis de P7

Se disolvieron 27 g de Fmoc-Tyr(OtBu) en 200 ml de MC (diclorometano) y se agitó. Se añadieron en gotas 23g de HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y 20 ml de DIPEA (diisopropiletilamina) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, y se añadieron 15,8 g de P9, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, se llevó a cabo la separación de capas utilizando agua purificada. La capa orgánica se lavó con 898 ml de ácido cítrico acuoso al 5% y 898 ml de NaHCO_3 acuoso al 5%, se deshidrató con Na_2SO_4 (sulfato de sodio) y se concentró, obteniendo de ese modo P7 como un residuo concentrado.

(6) Síntesis de P6

34 g de P7 se disolvieron en 400 ml de MC (diclorometano), y se añadió 20 ml de piperidina. La mezcla se hizo reaccionar y después se concentró. Se condujo la separación de capas con 400 ml de MC y 800 ml de agua purificada, y la capa orgánica se lavó con 850 ml de ácido cítrico acuoso al 5% y 850 ml de de NaHCO₃ acuoso al 5% y se concentró, obteniendo de ese modo P6.

(7) Síntesis de P5

13 g de S3 obtenido en (1) se disolvieron en 400 ml de MC (diclorometano), y se añadieron en gotas 19 g de HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) y 16 ml de DIPEA (diisopropiletilamina) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, y se añadió en gotas una solución de 18 g de P6 en 200 ml de MC, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que se confirmó la terminación de la reacción, se condujo la separación de capas con 300 ml de MC y 200 ml de agua purificada. La capa orgánica se lavó con 200 ml de de ácido cítrico acuoso al 5% y 200 ml de NaHCO₃ acuoso al 5% se deshidrató con 340 g de Na₂SO₄ (sulfato de sodio) y se concentró, obteniendo de ese modo P5 como un residuo concentrado.

(8) Síntesis de P4

P5 se disolvió en 100 ml de tolueno, y se añadió 289 mg de p-TsOH.H₂O, y la mezcla se calentó hasta 80°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Se condujo la separación de capas con 200 ml de EA y 200 ml de agua purificada. La capa orgánica se lavó con 200 ml de de ácido cítrico acuoso al 5% y 200 ml de NaHCO₃ acuoso al 5%, se deshidrató con 340 g de Na₂SO₄ (sulfato de sodio) y se concentró, obteniendo de ese modo P4 como un residuo concentrado.

1H-RMN (CDCl₃, 300MHz) δ 7,43~7,27 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,12 (t, 1H, J=7,2Hz), 7,08 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J=7,8 Hz), 6,97 (d, 1H, J=7,2 Hz), 6,90 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,59 (t, 1H, J=6,0 Hz), 5,62 (dd, 1H, J=10,2,4,8 Hz), 5,53~5,39 (m, 3H), 5,37 (t, 1H, J=6,0 Hz), 5,02 (d, 1H, J=10,2 Hz), 4,93 (d, 1H, J=16,5 Hz), 4,77 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,44 (dd, 1H, J=15,0, 6,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,0, 6,0 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,49-3,19 (m, 8H), 1,33 (s, 9H)

(9) Síntesis del Compuesto 12
 ((6S,9aS)-2-alil-8-((3-(4-aminofenil)-1-metil-1H-indol-7-il)metil)-N-bencil-6-(4-(terc-butoxi)bencil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida)

1,0 g de P4 se disolvió en 20 ml de 1,4-dioxano/H₂O (2/1), y se añadieron 465 mg (1,5 equivalentes) de éster pinacol de ácido 4-aminofenil borónico y 872 mg (3,0 equivalentes) de H₃PO₄. Cuando la temperatura se elevó gradualmente y luego alcanzó 80 °C, se añadió 312 mg (0,2 equivalentes) de Pd(PPh₃)₄ al instante, y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguido por la ejecución de la separación de capas utilizando H₂O y EA, deshidratación con Na₂SO₄, y el filtrado y secado bajo presión reducida. Posteriormente, se condujo la purificación utilizando cromatografía en gel de sílice NH (CH₂Cl₂/CR₃OH=40/1), produciendo 400 mg (39%) del compuesto del título.

(10) Síntesis del Compuesto B ((6S,9aS)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-((3-(4-(3-(6-metoxipiridin-3-il)ureido)fenil)-1-metil-1H-indol-7-il)metil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida)

30 mg del Compuesto 12 se disolvieron en 5 ml de 1,4-dioxano, y se añadió 13 mg (1,5 equivalentes) de cloroformato 4-nitrofenilo, y la mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas. Se añadieron 6,1 mg (1,2 equivalentes) de 3-amino-6-metoxipiridina y 10 mg (2,0 equivalentes) de DIPEA, y la temperatura se elevó hasta 90°C, y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se confirmó la terminación de la reacción, seguido por la realización de la concentración bajo presión reducida y purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH=9/1), obteniendo de ese modo el compuesto del título. Este compuesto del título se disolvió en 5 ml de CH₂Cl₂, y se añadió 4 mg (5,0 equivalentes) de TFA, y la mezcla se agitó durante 5 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguido por la realización de la concentración bajo presión reducida y purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH=9/1), produciendo 6,8 mg (20%) del compuesto del título.

(CDCl₃, 300MHz) δ 11,66 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, 2H, J=7,8 Hz), 7,38 (m, 2H), 7,24~7,19 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,90 (d, 2H, J=7,2 Hz), 6,75 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,70 (t, 1H, J=5,7 Hz), 5,57 (m, 1H), 5,42~5,34 (m, 3H), 5,29 (d, 1H, J=15,0 Hz), 5,18 (d, 1H, J=15,0 Hz), 5,08 (d, 1H, J=10,2 Hz), 4,90 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,44 (dd, 1H, J=15,0, 8,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,0, 6,0 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,54~3,22 (m, 9H)

50 **Ejemplo 3**

El Compuesto C de acuerdo a la presente invención se preparó mediante el Esquema de Preparación 3.

(1) Síntesis de S3 (ácido 2-(1-alil-4-bencilsemicarbazido) acético)

Este compuesto se preparó como en el Ejemplo 2

(2) Síntesis de P10 a P4

Estos compuestos se prepararon como en el Ejemplo 2

(3) Síntesis del Compuesto 14
 ((6S,9aS)-2-alil-8-((3-(6-aminopiridin-3-il)-1-metil-1H-indol-7-il)metil)-N-bencil-6-(4-(terc-butoxi)bencil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida)

5 1,1 g de P4 se disolvieron en 28 ml de 1,4-dioxano/H₂O (2/1), y se añadieron 516 mg (1,5 equivalentes) de éster de pinacol de ácido 2-aminopiridina-5-borónico y 961 mg (3,0 equivalentes) de K₃PO₄. cuando la temperatura se elevó gradualmente y después alcanzó 80°C, instantáneamente se añadió 349 mg (0,2 equivalentes) de Pd(PPh₃)₄ y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguido por la ejecución de la separación de capas utilizando H₂O y EA, deshidratación con Na₂SO₄, filtrado y secado bajo presión reducida. 10 Posteriormente, la purificación se llevó a cabo utilizando cromatografía en gel de sílice NH (CH₂Cl₂/CH₃OH=20/1), produciendo 250 mg (23%) del compuesto del título.

(4) Síntesis del Compuesto C
 ((6S,9aS)-2-alil-N-bencil-6-(4-hidroxibencil)-8-((1-metil-3-(6-(3-fenilureido)piridina-3-il)-1H-indol-7-il)metil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida)

15 25 mg del Compuesto 14 se disolvieron en 5 ml de CH₂Cl₂, y se añadieron 6,1 mg (1,5 equivalentes) de fenilisocianato y 6,9 mg (2,0 equivalentes) de Et₃N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguido por la realización de la concentración bajo presión reducida y purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH=15/1), obteniendo de ese modo el compuesto del título. Este compuesto del título se disolvió en 5 ml de f CH₂Cl₂, y se añadió 5 mg (5,0 equivalentes) de TFA. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas, después de lo que la terminación de la reacción se confirmó, seguido por la ejecución de concentración bajo presión reducida y purificación utilizando cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/CH₃OH=15/1), produciendo 7,5 mg (27%) del compuesto del título.

25 (CDCl₃, 300MHz) δ 8,01~7,87 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, J=8,1 Hz), 7,39 ~7,18 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,08~6,99 (m, 3H), 7,04 (d, 2H, J=8,1 Hz), 6,95 (d, 2H, J=10,5 Hz), 6,83~6,71 (m, 3H) 6,76 (s, 1H), 6,73 (d, 2H, J=8,1 Hz), 5,61~5,47 (m, 3H), 5,44 (t, 1H, J=4,8 Hz), 5,39 ~5,25 (m, 3H), 5,03~4,97 (m, 3H), , 4,83 (d, 1H, J=17,1 Hz), 4,43 (dd, 1H, J=14,7, 6,3 Hz), 4,32 (dd, 1H, J=15,6, 5,7 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,56~3,18 (m, 9H)

Ejemplo 4

(6S,9aS)-2-alil-N-bencil-8-((3-(4-etilpiperazina-1-carbonil)-1-metil-1H-indol-7-il)metil)-6-(4-hidroxibencil)-4,7-dioxooctahidro-1H-pirazino[2,1-c][1,2,4]triazina-1-carboxamida

30 El Compuesto 10 (15,6 g) sintetizado en el Ejemplo 1 se disolvió en 160 ml de diclorometano, y se añadieron 10,2 ml (2,4 equivalentes) de DIPEA (diisopropiletilamina) y 11,1 g (1,2 equivalentes) de HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadieron 2,9 ml (0,95 equivalentes) de N-etil piperazina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La terminación de la reacción se confirmó, seguido por la ejecución de la separación de capas con H₂O, deshidratación con Na₂SO₄, filtrado y secado bajo presión reducida. El compuesto crudo resultante se purificó utilizando cromatografía en columna, produciendo 10,7 g (59%) del compuesto del título (Compuesto E-5).

Ejemplo 5

40 Los compuestos que se muestran en las Tablas 2 a 6 se sintetizaron por los Esquemas de Preparación 4 a 8.

Ejemplo de ensayo

Se midieron el GI50, IC50, TDI, estabilidad metabólica y pKa de los compuestos A a C preparados en los Ejemplos 1 a 3 y los compuestos (mostrados en las Tablas 2 a 6) preparados en los Ejemplos 4 y 5. Los resultados se muestran en las Tablas 7 a 10 a continuación

(1) Medición de GI50 de MV-4-11

Se midió la actividad anti-proliferativa (ensayo de inhibición del crecimiento celular) de los compuestos de acuerdo a la presente invención contra células cancerosas de AML (leucemia mieloide aguda). GI50 de MV-4-11 muestra la actividad anti-proliferativa contra las células cancerosas de AML. Cuanto menor es el valor de GI50, mayor es la actividad anti-proliferativa.

50 Se realizó un ensayo de inhibición del crecimiento celular para investigar la tasa de inhibición de la proliferación celular por los compuestos de la presente invención. células MV-4-11 (línea celular de leucemia mieloide aguda humana) se cultivaron en medio de Dubelco modificado de Iscove (IMDM) incluyendo suero fetal bovino al 10 % (FBS), 1penicilina / estreptomina (10,000 unidades / ml de penicilina, 10 000 g / ml de estreptomina en 0,85% de

NaCl). Las células MV-4-11 se recogieron con IMDM y 5×10^4 células / pocillo se transfirieron a cada pocillo de placas de 96 pocillos de cultivo (Nunc # 167008).

5 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 fueron expuestos a la dilución de serie y se duplicaron para cada concentración. Para la dilución en serie, los compuestos de la presente invención se diluyeron en varias ocasiones con el mismo volumen de medio en bloque de ensayo de 96 pocillos (Costar, # 3956). Después de la dilución, cada compuesto se añadió a cada pocillo.

10 Además, se midió la absorbancia de fondo durante el tratamiento con los compuestos de ensayo sustituyendo el compuesto de ensayo con IMDM en la placa de control negativo. Las placas se incubaron durante tres días (72 horas) a 37°C en el incubador humidificado que contenía 5% de CO_2 . En el último día, 20 μl de una solución acuosa CellTiter 96 (Promega # G3581) se añadió al cultivo en cada pocillo y las placas se incubaron durante unas pocas horas a 37°C en el incubador humidificado que contenía 5% de CO_2 . Después de la incubación, se midió la absorbancia de cada célula a 490 nm utilizando un EnVision (PerkinElmer, EE.UU.).

15 Se calcularon los valores de GI50 utilizando un programa Prism 3.0. Los resultados se muestran en las Tablas 9 y 10 a continuación. Los resultados mostraron que los compuestos de la presente invención tuvieron una influencia sobre la proliferación celular e inhibieron el crecimiento de las células cancerosas de AML.

(2) Medición de CYP (IC50 de P450 CYP3A4)

Los compuestos de la presente invención tuvieron inferior actividad inhibidora de P450 CYP3A4 (IC50 superior). Inferior actividad inhibidora de CYP3A4 significa que los compuestos de la presente invención causaron menos efectos secundarios desde el punto de vista farmacológico.

20 Este ensayo se realizó en un volumen de 200 μl en placas de microtitulación de 96 pocillos utilizando CYP3A4 hepático humano expresado en cDNA (supersome, BD GentestTM # 456 202). Como un sustrato para CYP3A4, se utilizó 7-benciloxi-4-trifluorometil-cumarina (BFC). Los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 y el sustrato BFC se disolvieron en acetonitrilo al 100%. El volumen final de acetonitrilo de la mezcla de incubación fue de menos de 1% (volumen / volumen). Un tampón de potasio fosfato (pH 7,4, 0,1 M de concentración final), MgCl_2 (8,3mM de concentración final), EDTA (1,67mM de concentración final), una solución del compuesto inventivo, supersome CYP3A4, y NADPH (concentración final 0,25 mM) se añadieron a cada pocillo.

25 La reacción se inició mediante la adición de sustrato (BFC, concentración final 30 M) a 37°C . La incubación se realizó durante 20 minutos y luego se terminó la reacción mediante la adición de 75 μl de acetonitrilo: 0,5 M Tris-base = 4: 1 (volumen / volumen).

30 A continuación, se midió una señal fluorescente utilizando un fluorómetro. Se midió un metabolito BFC, 7-hidroxi-4-trifluorometilcumarina, utilizando una longitud de onda de excitación de 409 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los resultados se muestran en las Tablas 9 y 10 a continuación.

(3) TDI (Inhibición dependiente del tiempo)

35 En el mismo método de ensayo como en la medición de IC50 en (2), la reacción se inició utilizando los Compuestos A, B y C mediante la adición de un sustrato (BFC, concentración final 30 M) después de la pre-incubación a 37°C durante 10 minutos. La incubación se realizó a 37°C durante 20 minutos, y la reacción se terminó con 75 μl de acetonitrilo: 0,5 M Tris-base = 4: 1 (volumen / volumen). A continuación, se midió una señal fluorescente utilizando un fluorómetro. Se midió un metabolito BFC, 7-hidroxi-trifluorometilcumarina utilizando una longitud de onda de excitación de 409 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los resultados se muestran en la Tabla 9 a continuación.

(4) Medición de MLM (para la estabilidad metabólica hepática)

45 Para el fin de retener la eficacia de nuevos fármacos y la prevención de los efectos secundarios, la estabilidad metabólica hepática se considera muy importante. La estabilidad metabólica hepática se determina normalmente utilizando microsomas o S9. En el presente ensayo, un microsoma que tiene CYP450 como un componente principal, que juega un gran papel en el metabolismo, se utilizó para evaluar la estabilidad metabólica.

Este ensayo se realizó en un volumen de 200 μl en un tubo de vidrio de 13 ml utilizando microsoma hepático de ratón cuya actividad se midió.

50 Los compuestos de los ejemplos 1 a 5 se disolvieron en DMSO (sulfóxido de dimetilo) para preparar una solución madre 25 mM, que después se diluyó con 50% de acetonitrilo y se utilizó en la prueba. Un tampón de fosfato de potasio (pH 7,4, 0,1 M de concentración final), MgCl_2 (concentración final 0,1 M), una solución del compuesto de la invención diluido (concentración final 1 mM), y un microsoma de ratón (concentración final de 5 mg / ml) se añadieron al tubo de vidrio. La reacción se inició mediante la adición de un cofactor NADPH (concentración final 12,5 mM) después de la pre-incubación a 37°C durante 3 minutos. La reacción se llevó a cabo a 37°C durante 10 minutos y 30 minutos, y luego terminó con 1000 μl de acetonitrilo y el compuesto inventivo restante se extrajo. La

centrifugación se realizó a 3.000 rpm durante 10 minutos, después de lo cual el sobrenadante se secó y se disolvió de nuevo en 150 µl de 50% de acetonitrilo y se analizó cuantitativamente por HPLC. 0 minutos y 30 minutos después de la reacción, las cantidades de los compuestos de la presente invención se compararon evaluando el grado de estabilidad metabólica. Los resultados se muestran en las Tablas 9 y 10 a continuación.

5 (5) Solubilidad

1) Evaluación de la solubilidad de los Compuestos A, B, C

La solubilidad de los Compuestos de la presente invención se midió en solución salina fisiológica. Cuando la solubilidad es mayor, se obtienen ventajas farmacocinéticas en términos de administración y absorción.

10 En concreto, los compuestos de la invención se pesaron hasta dentro de 0,5 mg, y se añadió solución salina a una concentración de 1 mg / ml a un tubo eppendorf de 1,5 ml. La sonicación se realizó a 37 °C durante 10 minutos y después de la centrifugación se realizó a 15.000 rpm durante 5 minutos. 200 µl de la solución se colocó en un tubo de filtro de una unidad de filtro centrífugo Ultrafree-MC, y se centrifugó a 5000 rpm durante 5 minutos y se filtró. 100 µl del filtrado se mezcló con 100 µl de acetonitrilo al 100%, y la mezcla se analizó cuantitativamente por HPLC para evaluar la solubilidad.

15 2) Evaluación de la solubilidad del Compuesto E-5

El Compuesto E-5, Compuesto E-5 • HCl, y Compuesto E-5 • H₂SO₄ fueron respectivamente pesados hasta 10 mg y se añadió 0,25 ml de solución salina fisiológica, y se mezclaron por vórtice. El sobrenadante se filtró con un filtro de 0,22 µm y se analizó cuantitativamente por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 7 a continuación.

[TABLA 7]

	Compuesto E-5	Compuesto E-5 • HCl	Compuesto E-5 • H ₂ SO ₄
Solubilidad	0,068 mg/ml	>40 mg/ml	0,566 mg/ml

20 Concentración del fármaco en sangre después de la administración del Compuesto E-5

El compuesto E-5 se inyectó por vía intravenosa en 12,5 mg / kg a ratas SD. 5, 15, 30, 30, 120, 240, 1140 minutos después de la inyección, la sangre fue extraída y se analizó cuantitativamente la concentración del fármaco en la sangre utilizando un analizador HPLC / MS / MS

Los resultados se muestran en la Tabla 8 a continuación.

25

[TABLA 8]

	Compuesto E-5
Dosis (mg/kg)	12,5
AUC (ug hr/M)	4,53
Vida útil (t 1/2 , hora)	1,59

[TABLA 9]

	MV4-11 GI50 (nM)	CYP (µM)	TDI	MLM (%)
Compuesto A	1,4	14,7	(-)	65%
Compuesto B	6,5	>25	(-)	65%
Compuesto C	9,5	>25	(-)	64%

[TABLA 10]

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μ M)	MLM (%)
D-1	1,8		
D-2	1,3		
D-3	0,1		
D-4	1,4		
D-5	2,2	1,76	
D-6	1,7		
D-7	1,2		
D-8	1,2		
D-9	3,3		
D-10	1,3	>25	88
D-11	1,8	7,04	
D-12	2,1	>25	
D-13	1,2		
D-14		2,13	
D-15	2,8	15,97	
D-16	15,6	8,07	
D-17	6,9	7,63	
D-18	1,2	2,42	
D-19	2		
D-20		17,2	
D-21	6,9	6,53	
D-22	4,2	19,5	
D-23		>25	
D-25		>25	
D-26	19	13,7	
D-27	4,3		
D-28	5,5		
D-29	1,3		
D-30	1,5		
D-31	1,5	>25	107
D-32	1,3		

ES 2 552 462 T3

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μ M)	MLM (%)
D-33	1,4		
D-34	1,2	3,41	
D-35	15		
D-36	1,2		
D-37	1,3		
D-38	3,2		
D-39	1,2		
D-40	1,2		
D-41	1,2		
D-42	1,8		
D-43	1,2		
D-44	19,5	>25	
D-45	1,9	2,51	49,4
D-46	3,4		
D-47	1,3		
D-48	1,9	>25	
D-49	10	>25	
D-50	2	>25	
D-51	5,4	>25	
D-52		21,7	
D-53	1,2		
D-54	1,2		
D-55	5,8	2,26	
D-56	12,5	>25	
D-57		>25	
D-59	1,2	2,19	
D-60	1,1		
D-61	1,3		
D-62	1,3		
D-63	1,3		
D-64	1,2		
D-65	1,3		
D-66	1,3		
D-66-1	1,4		
D-67	1,3		
D-68	1,4		
D-69	1,1	>25	65
D-70	4,4		

ES 2 552 462 T3

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μ M)	MLM (%)
D-71	1,9		
D-72		2,78	
D-73	14,4	>25	73,4
D-74	11,2	>25	56,9
D-75	17	10,5	
D-76	15,8	9,48	
D-77	6,5	>25	65,4
D-78	1,5		
D-79	10,8	7,8	
D-81	9,9		
D-82	16,8	8,52	
D-83	13,8	4,61	
D-84	1,7		
D-85	9,5	>25	64,3
D-86	4,9		
D-87	1,3		
D-88	1,2	10,2	
D-89	1,3		
D-90	4,6	6,96	
D-91	1,3	6,51	
D-92	19		
D-93	16,1	20,39	68,5
D-94	1,5		
D-96		2,19	
D-97	2,2	6,4	
D-98	23	2,92	
D-99	2,7		
D-101	5,8		
D-102	1,6	3,42	
D-103	10,8		
D-104	6,3		
D-105	3,7		
E-1	5,8		
E-10	10,8	9,12	
E-11		11,3	
E-12		9,3	
E-13		>25	89,1
E-14		10,9	

ES 2 552 462 T3

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μ M)	MLM (%)
E-15		11,2	
E-16		2,82	
E-17	4,5		
E-18	20,9		
E-19		>25	73,4
E-21		>25	
E-23		8,17	73,8
E-24		5,53	
E-25	20,4	6,09	
E-26	2,3		
E-27	13,5		
E-28	5,6		
E-29	18,4		
E-30	14,4		
E-31	6		
E-33	9		
E-35	5,1		
E-36	8,4		
E-37	16,4		
E-38		2,48	
E-40	15,4		
E-42		3,63	
E-43	15,1	6,6	
E-44		15	
E-45	1,8	3,98	
E-46	2		
E-47	13,5	2,2	
E-48		12,1	
E-49	6,9		
E-50		5,04	
E-51		10,7	
E-52	9,2	3,3	
E-53	1,9	3,86	
E-54		4,97	
E-56	3,1		
E-57		7,65	
E-59		>25	58,5
E-60		6,02	

ES 2 552 462 T3

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μ M)	MLM (%)
E-61		2,23	
E-64		8,55	
E-65	13	2,11	
E-68		2,45	
E-69		4,49	
E-70		18,3	
E-71		>25	67,2
E-72		5,99	
E-73	19,3	11,8	
E-3	18,4	3,9	
E-4	11,2	12,2	
E-5	11,6	8,04	*
E-7	11,3	2,24	
E-8	8,9		
E-9		6,82	
F-1		3,16	
F-3	7,6	2,51	
F-4		16,18	
F-5	16	3,68	
F-6	11,9	3,84	
F-7		16,36	
F-8	2		
F-9	15,4	2,53	
F-10	15,1	2,01	
F-11	10,4		
F-13		7,87	
F-14		3,64	
F-18		17,89	
F-19	1,5		
F-20		2,89	
F-21		10,89	
F-22		3,58	
F-23		3,46	
F-24		>25	84,2
F-25		8,5	
F-26	19,8	2,86	
F-27		11,51	
F-28		7,8	

ES 2 552 462 T3

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μM)	MLM (%)
F-29		1,1	
F-30		2,54	
F-31	1,9		
F-32		5,04	
F-36		2,48	
F-38	6,1		
F-40	17,2		
F-41	11,6		
F-42	9,1		
F-43	17,8		
F-44	4,5		
F-45	1,7		
F-46	1,3		
F-47	6,9	2,05	
F-48	10,7	2,18	
F-49	11,4		
F-50	1,6		
F-52	4,6		
F-53		2,33	
F-55		6,15	
F-56		17,44	
F-57		4,78	
F-58		22,29	
F-59		2,39	
F-60		6,8	
F-61	1,6	5,65	
F-63		9,71	
F-64		5,12	
F-65		6,87	
F-66	17,5	6,15	
F-67	2,5	9,65	
G-1		2,97	
G-2	8		
G-3	5,7	2,61	
G-5	8,8	2,16	
G-6	14	19,1	
G-7	10,5		
G-8	7,4		

ES 2 552 462 T3

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μM)	MLM (%)
G-9	19,9		
G-10	1,7	7,4	
G-11	1,8	7,62	
G-12	9,9	10,1	
G-13	9	13,03	
G-14	1,2		
G-15	1,2	6,75	
G-16	1,7		
G-17	2		
G-18	1,5	3,45	
G-19	9,3		
G-20	1,7		
G-21		2,55	
G-22	1,4	2,38	
G-23	1,3	6,75	
G-24		4,53	
G-25		4,05	
G-26		5,35	
G-27	2	2,53	
G-28	5,6	2,32	
G-29		5,8	
G-30	5		
G-31	2,7	7,67	
G-32	11,9	2,57	
G-34	1,37,		
G-35	1,4	12,24	34,9
G-36	1,3	21,06	36
G-37	1,3	6,95	
G-38	0,6	2,21	
G-39	11,3	2,73	
G-40	1,3		
G-41	1,3	7,6	
G-42	1,3	5,73	
G-43	1,3	6,94	
G-44	1,3	6,04	
G-45	1,2		
G-46	1,3	6,12	
G-47	2,3	3,67	

(Continuación)

Compuesto No.	MV4-11 GI50(nM)	CYP (μ M)	MLM (%)
G-48	1,3	4,19	
G-49	1,3	6,94	
G-50	2,4	17,24	
G-51	1,3	3,97	
G-52	13	7,1	
G-53	1,3	>25	
G-54	1,4	3,29	
G-55	1,3	2,37	
G-56	1,3		
G-57	1,3	6,32	
G-58		23,67	85,1
G-59	4,9	>25	61,9
G-60	6,5	21,52	52,8
G-61	8,5	4,87	
G-62	1,4	4,1	
G-63	1,5	2,56	
G-64	1,3	7,64	
G-65	1,3	3,91	
G-66	1,3	4,6	
G-67	1,3	11,24	
G-68	2,2	6,4	
G-70	1,7	2,63	
H-1	15	3,85	
H-2	17,8	9,33	
H-3	2,2	10	
H-4	15	>25	66,8
H-5		>25	74
H-6	9,7	2,09	
H-7	1,5	6,41	
H-8	5,7		

Como es evidente a partir de las Tablas 9 y 10, los compuestos de la presente invención exhiben GI50 en el nivel de nM, lo que significa que los compuestos de la invención tienen alta actividad inhibidora de células cancerosas de AML.

10 También como se desprende de las tablas 9 y 10, los compuestos de la presente invención muestran una baja actividad inhibidora de CYP3A4 (mayor IC50). Menor actividad inhibidora de CYP3A4 significa que los compuestos de la presente invención causan menos efectos secundarios desde el punto de vista farmacológico.

15 Además, los compuestos de la presente invención han aumentado la estabilidad metabólica hepática superior a la de los compuestos convencionales de miméticos de giro inverso. Tras la inyección in vivo, los compuestos de la presente invención pueden exhibir una eficacia igual o superior incluso cuando se administran en una dosis más pequeña o se inyectan en una frecuencia más baja.

Aplicabilidad industrial

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden inhibir efectivamente la proliferación de células cancerígenas de leucemia mieloide aguda in vitro, y también suprimen eficazmente el crecimiento de tumor en el modelo de ratón de leucemia mieloide aguda. Además, los compuestos de la presente invención exhiben baja actividad inhibidora del CYP3A4, y estabilidad metabólica hepática superior.

5

10

15

20

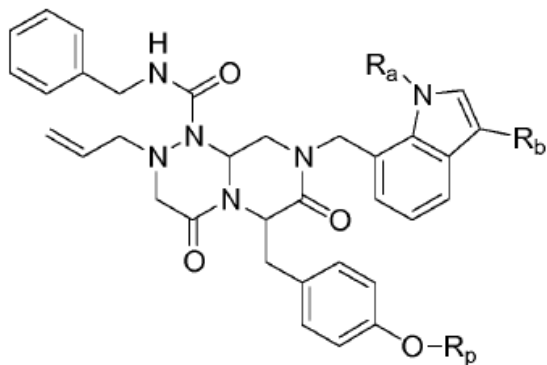
25

30

35

REIVINDICACIONES

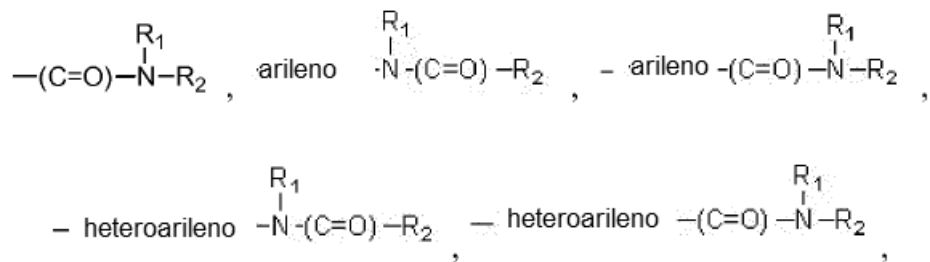
1. Un compuesto representado por la siguiente Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:
[Fórmula I]



- 5 en la que,

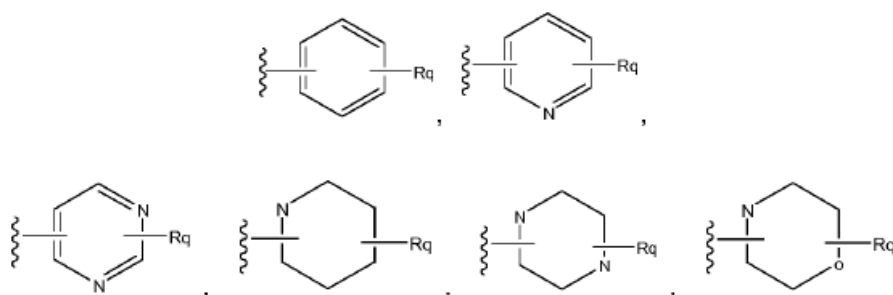
R_a es grupo alquilo C₁-C₆, grupo alquenilo C₂-C₆, o grupo alquinilo C₂-C₆;

R_b es

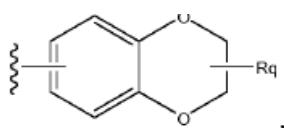


en las que,

- 10 R₁ es H o grupo alquilo C₁-C₅, y el grupo alquilo C₁-C₅ puede estar sustituido con al menos un R_q;
R₂ es H, grupo alquilo C₁-C₁₀, grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, grupo amino, grupo alcoxi C₁-C₁₀, grupo bencilo,

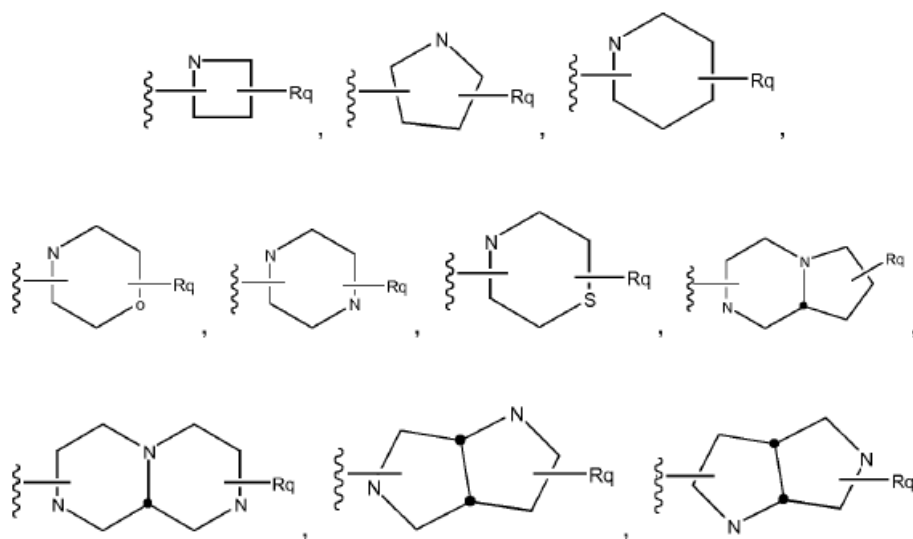


O



- 15 Y el grupo alquilo C₁-C₁₀, el grupo cicloalquilo C₃-C₁₀, el grupo amino, el grupo alcoxi C₁-C₁₀, y el grupo bencilo pueden estar sustituidos con al menos un R_q,

R₁ y R₂ pueden fusionarse con N, formando de ese modo un anillo cualquiera seleccionado del grupo que consiste en

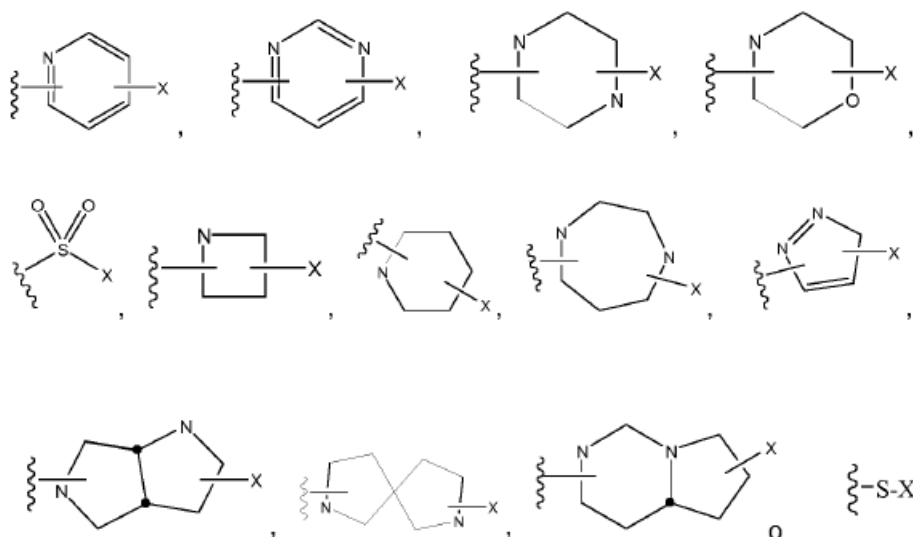


y



5

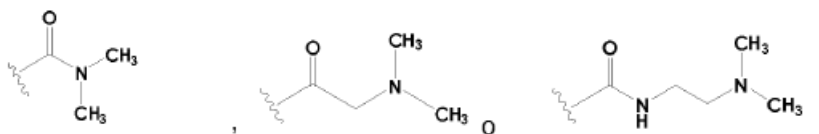
en las que Rq es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, amino, alcoxi C₁-C₁₀, halógeno, -OH, bencilo, acilo, fenilo, butiloxicarbonilo (BOC),



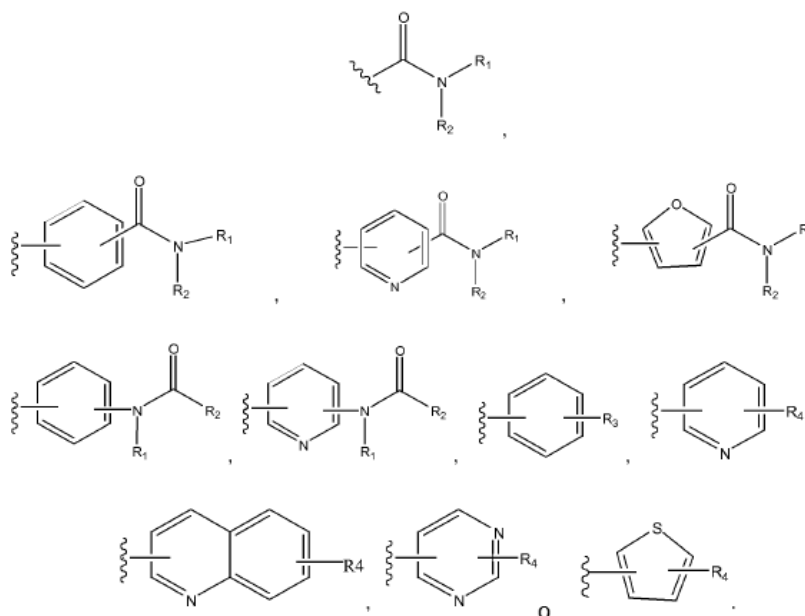
10

en las que X es H, al menos un alquilo C₁-C₁₀, acilo, cicloalquilo C₃-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, fenilo, bencilo, un anillo heteroaromático C₁-C₁₀, heterocicloalquilo C₃-C₁₀, amino, o -OH; y

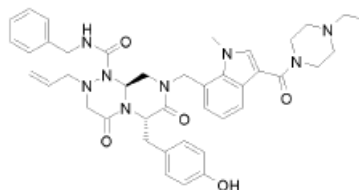
R_p es H o -PO₃H₂, -HPO₃⁻Na⁺, -PO₃²⁻Na₂⁺, -PO₃²⁻K₂⁺, -PO₃²⁻Mg²⁺, -PO₃²⁻Ca²⁺,



2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que R_a es grupo alquilo C_1-C_6 o grupo alquenilo C_2-C_6 ; y R_p es H.
3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que R_a es un grupo metilo.
- 5 4. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en el que R_b es seleccionado del grupo que consiste en



- 10 5. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, que es un compuesto (Compuesto E-5) representado por



- 15 6. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, que es utilizada para tratar leucemia mieloide aguda.
8. Una composición farmacéutica inyectable para su uso en el tratamiento de cáncer, que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 20 9. La composición farmacéutica inyectable de la reivindicación 8, que es utilizada para tratar leucemia mieloide aguda.