

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 412**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 473/00	(2006.01)
A61K 31/4188	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 491/08	(2006.01)
A61K 31/52	(2006.01)	C07D 473/06	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 473/28	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	C07D 473/30	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 491/048	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2011 E 11823623 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2617722**

54 Título: **Derivado de imidazol de heteroanillo fusionado que tiene efecto de AMPK (activación de proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina)**

30 Prioridad:

01.07.2011 JP 2011147266
09.12.2010 JP 2010274179
10.09.2010 JP 2010203029

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2016

73 Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

TONOGAKI, KEISUKE;
INO, AKIRA;
KOJIMA, EIICHI;
KATOU, MANABU;
IWATSU, MASAFUMI;
TANAKA, NOBUYUKI y
FUJIOKA, MASAHICO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 573 412 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de imidazol de heteroanillo fusionado que tiene efecto de AMPK (activación de proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina)

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene un efecto activador de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (en adelante llamada AMPK, por sus siglas en inglés) y es útil como una medicina.

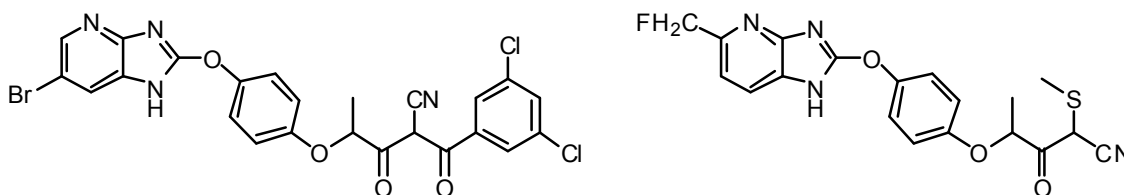
Antecedentes de la invención

AMPK es una serina-treonina cinasa, la cual es activada por AMP, y tiene tres subunidades, α , β y γ . En cada subunidad, existen varias isoformas ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$ y $\gamma 3$).

- 10 AMPK está implicada en varias funciones fisiológicas, tales como supresión de gluconeogénesis e inhibición de la síntesis de ácidos grasos en el hígado e incorporación de azúcares y un incremento en la oxidación de ácidos grasos en músculos esqueléticos, como un sensor de energía en organismos vivos, y ha atraído la atención como una molécula objetivo para un agente terapéutico para diabetes. Por lo tanto, se espera que un activador de AMPK sea efectivo en el tratamiento de diabetes como un fármaco mejorador de la resistencia a insulina, el cual tenga un efecto hipoglucémico independiente de insulina y un efecto de mejoramiento de lípidos (documento no de patente 1).

Los documentos de patente 1 a 4 describen una variedad de compuestos que tienen un efecto activador de AMPK; sin embargo, un derivado de imidazol de heteroanillo fusionado como un compuesto de la presente invención no se describe en ninguno de los documentos.

- 20 El documento de patente 5 describe los siguientes derivados de imidazopiridina que tienen capacidad de tratamiento foliar altamente activa como herbicidas.



En el documento de patente 5, sin embargo, no se describe un efecto activador de AMPK.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

- 25 Documento de patente 1: WO2010/036613
Documento de patente 2: WO2010/047982
Documento de patente 3: WO2010/051176
Documento de patente 4: WO2010/051206
Documento de patente 5: JP05-339224

- 30 Documento no de patente

Documento no de patente 1: Cell Metabolism vol. 9, expedido 5, 407-416, 2009

Breve descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

La presente invención proporciona un activador de AMPK útil.

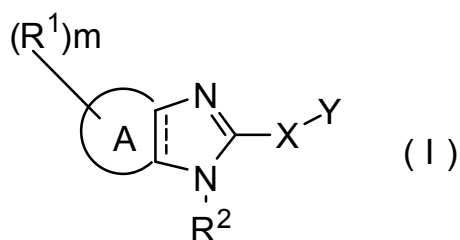
- 35 Medios para resolver el problema

Los presentes inventores han estudiado intensamente para sintetizar los excelentes compuestos que tienen un efecto activador de AMPK.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente.

[1]

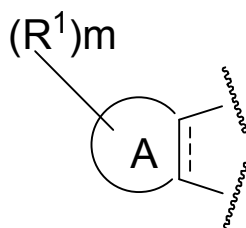
Un compuesto representado por la fórmula (I):



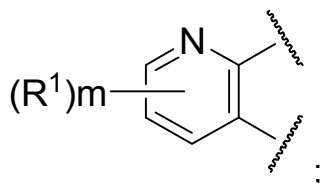
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

5 en donde:

un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:



- 10 R¹ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquinoxio sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, ariltio sustituido o no sustituido, heteroariltio sustituido o no sustituido, cicloalquiltio sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido;

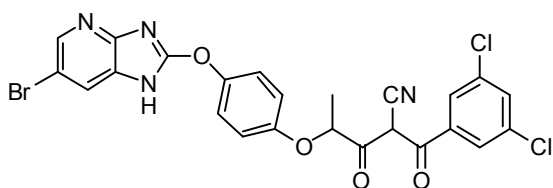
m es un entero de 0 a 3;

R² es hidrógeno, o alquiltio sustituido o no sustituido;

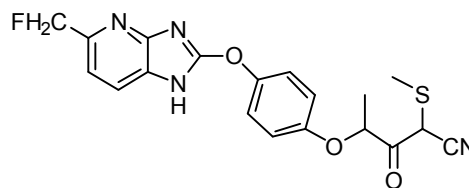
X es -O-; y

Y es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 25 con la condición de que los compuestos mostrados abajo sean excluidos:

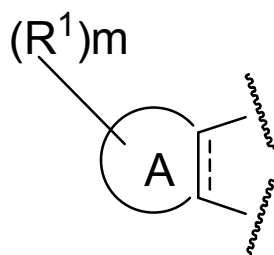


y

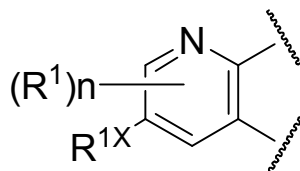


[2]

El compuesto de acuerdo con el [1] anterior, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula:



5 es un grupo representado por la fórmula:



R^1 tiene el mismo significado que en el [1] anterior; n es un entero de 0 a 2; y R^{1x} es halógeno.

[3]

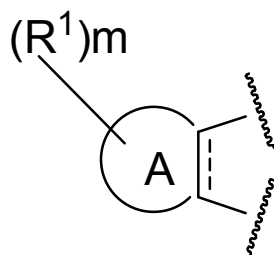
10 El compuesto de acuerdo con el [1] o [2] anteriores, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde m es un entero de 1 a 3 o n es 1 ó 2; y al menos uno de R^1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, o heterocicilo sustituido o no sustituido.

[4]

15 El compuesto de acuerdo con cualquiera de los [1] a [3] anteriores, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde m es un entero de 1 a 3 o n es 1 ó 2; y al menos uno de R^1 es arilo sustituido o no sustituido.

[5]

El compuesto de acuerdo con cualquiera de los [1] a [4] anteriores, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde un grupo representado por la fórmula:



20 es un grupo representado por la fórmula:



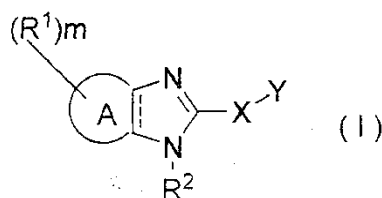
R¹ es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido; y R¹X es halógeno.

[6]

- 5 El compuesto de acuerdo con el [5] anterior, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde R¹ es arilo sustituido o no sustituido.

[7]

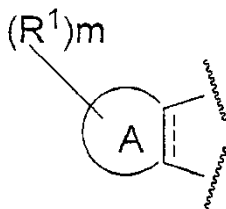
Un compuesto representado por la fórmula (I)



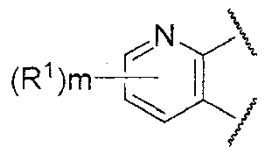
- 10 su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

en donde

un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:



15

R¹ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxi sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, ariltio sustituido o no sustituido, heteroariltio sustituido o no sustituido, cicloalquiltio sustituido o no sustituido, cicloalqueniltio sustituido o no sustituido, heterocicliltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido o amino sustituido o no sustituido;

m es un número entero de 0 a 3;

R² es hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;

X es -O-; e

Y es heterociclilo sustituido o no sustituido.

[8]

5 Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

[9]

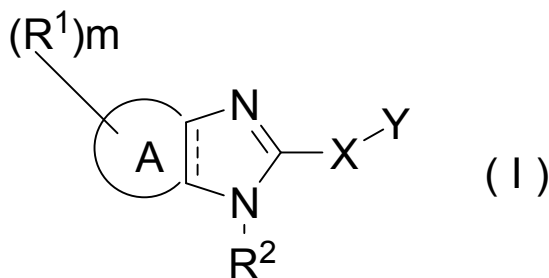
Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.

10 [10]

Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes.

[11]

Un compuesto representado por la fórmula (I):

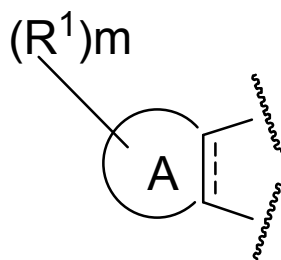


15

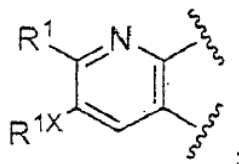
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

en donde

un grupo representado por la fórmula:



20 es un grupo representado por la fórmula:



25

R¹ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxi sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, ariltio sustituido o no sustituido, heteroariltio sustituido o no sustituido, cicloalquiltio sustituido o no sustituido, cicloalquenoiltio sustituido o no sustituido, heterocicliltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo

sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido, o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido; y

5 m es un entero de 0 a 3;

R^2 es hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;

X es -O-;

10 Y es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido; para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.

[12]

El compuesto para su uso de acuerdo con el anterior [11], en donde Y es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15 [13]

El compuesto para su uso de acuerdo con el anterior [11], en donde Y es heterociclo sustituido o no sustituido.

[14]

El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [13], en donde m es un número entero de 1 a 2, y al menos uno de R^1 es halógeno.

20 [15]

El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [14], en donde m es un número entero de 1 a 2, y al menos uno de R^1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.

[16]

25 El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [15], en donde R^2 es hidrógeno.

[17]

El compuesto para su uso de acuerdo con el anterior [11], en donde m es 2; uno de R^1 es halógeno y otro de R^1 es arilo sustituido o no sustituido;

R^2 es hidrógeno;

30 X es -O-; e

Y es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

[18]

El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [17], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, en donde la enfermedad es diabetes.

35 [19]

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.

40 [20]

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes.

[21]

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [17],

su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.

[22]

- 5 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [17], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes.

[23]

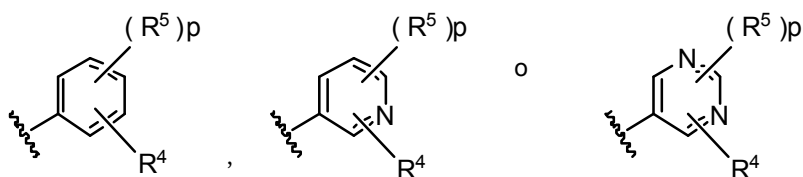
- 10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [17], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.

[24]

- 15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [7], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo o un compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [11] a [17], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la diabetes.

[2*]

- 20 En la presente invención también se describe un compuesto de acuerdo con los anteriores [1] a [6], [11] y [12], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, donde Y es



en donde R^4 es un grupo representado por la fórmula: $-(CR^6R^7)_q-Z$;

R^6 es cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido o amino sustituido o no sustituido;

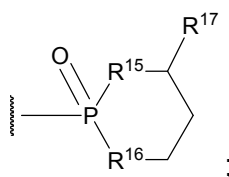
- 25 R^7 es cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido;

q es un entero de 0 a 4;

Z es

- (1) $-\text{COOH}$,
- 30 (2) $-\text{COOR}^8$,
- (3) $-\text{OH}$,
- (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (5) $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$,
- (6) $-\text{NR}^9-\text{SO}_2-\text{R}^8$,
- 35 (7) $-\text{SO}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (8) $-\text{SO}_2-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$,
- (9) $-\text{SO}_2-\text{NR}^9-\text{COOR}^8$,
- (10) $-\text{SO}_2-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
- (11) $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9-\text{SO}_2-\text{R}^8$,

- (12) $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 (13) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})_2$,
 (14) $-\text{P}(=\text{O})\text{H}(-\text{OH})$,
 (15) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{R}^{11})_2$,
 5 (16) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OR}^{11})_2$,
 (17) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{R}^{11})$,
 (18) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{OR}^{11})$,
 (19) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{R}^{11})(-\text{OR}^{11})$,
 (20) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{O}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_{0-4}-\text{R}^{12})$,
 10 (21) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{NR}^9-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{COOH})_2$,
 (22) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{NR}^9-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{COOR}^{11})_2$,
 (23) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{NR}^9-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{COOH})$,
 (24) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{NR}^9-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{COOR}^{11})$,
 (25) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{NR}^9-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{COOR}^{11})(-\text{O}-\text{R}^8)$,
 15 (26) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{O}-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11})_2$,
 (27) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{O}-\text{CR}^{13}\text{R}^{14}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11})$,
 (28) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{O}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_{1-4}-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11})$,
 (29) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{O}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_{1-4}-\text{S}(=\text{O})-\text{R}^{11})_2$,
 (30) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{OH})(-\text{O}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_{1-4}-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11})$,
 20 (31) $-\text{P}(=\text{O})(-\text{O}-(\text{CR}^6\text{R}^7)_{1-4}-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11})_2$,
 (32) $-\text{NR}^9-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$
 o
 (33)



- 25 R^8 es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;
 30 R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;
 R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente $-\text{O}-$ o $-\text{NH}-$;
 R^{17} es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
 R^5 es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamilo

sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido; y

p es un entero de 0 a 2.

[3*]

- 5 El compuesto de acuerdo con el anterior [2*], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde q es 1.

[4*]

El compuesto de acuerdo con el anterior [3*], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido.

[5*]

- 10 El compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores [2*] a [4*] su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde Z es -NR⁹-C(=O)-R¹¹.

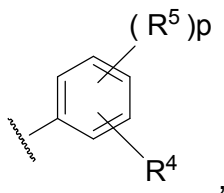
En la presente invención además se describe lo siguiente.

[1A]

Un compuesto representado por la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de los anteriores [1] a [6], [11] y [12].

- 15 [2A]

El compuesto de acuerdo con el anterior [1A], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde Y es



en donde R⁴ es un grupo representado por la fórmula: -(CR⁶R⁷)_q-Z;

- 20 R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido;

q es un entero de 0 a 4;

Z es

(1) -COOH,

- 25 (2) -COOR⁸,

(3) -OH,

(4) -C(O)NHR⁹,

(5) -NHC(O)R¹¹,

(6) -NHSO₂R⁸,

- 30 (7) -SO₂NHR⁹,

(8) -SO₂NHC(O)R⁸,

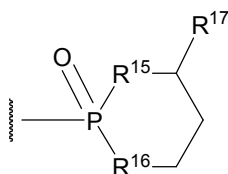
(9) -SO₂NHCOOR⁸,

(10) -SO₂NHCONR⁹R¹⁰,

(11) -C(O)NHSO₂R⁸,

- 35 (12) -NHC(O)NR⁹R¹⁰,

- (13) -P(O)(OH)₂,
 (14) -P(O)H(OH),
 (15) -P(O)(R¹¹)₂,
 (16) -P(O)(OR¹¹)₂,
 5 (17) -P(O)(OH)(R¹¹),
 (18) -P(O)(OH)(OR¹¹),
 (19) -P(O)(R¹¹)(OR¹¹),
 (20) -P(O)(OH)(O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²),
 (21) -P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂,
 10 (22) -P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)₂,
 (23) -P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOH)₂,
 (24) -P(O)(OH)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹),
 (25) -P(O)(NR⁹CR¹³R¹⁴COOR¹¹)(O-R⁸),
 (26) -P(O)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹)₂,
 15 (27) -P(O)(OH)(OCR¹³R¹⁴OC(O)R¹¹),
 (28) -P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹),
 (29) -P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(O)R¹¹)₂,
 (30) -P(O)(OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹),
 (31) -P(O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-SC(O)R¹¹)₂,
 20 (32)



o

- (33) -NHC(O)OR¹¹;
- 25 R⁸ es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;
- R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;
- R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 30 R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;
- R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente -O- o -NH-;
- R¹⁷ es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 35 R⁵ es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido; y

p es un entero de 0 a 2.

[3A]

El compuesto de acuerdo con el anterior [2A], su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde q es 1.

5 [4A]

El compuesto de acuerdo con el anterior [3A], su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido.

[5A]

10 El compuesto de acuerdo con cualquiera de los [2A] a (4A) anteriores, su sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde Z es -NHC(O)R¹¹.

Efecto de la invención

Ya que el presente compuesto tiene un efecto activador de AMPK, las composiciones farmacéuticas que comprenden el presente compuesto son muy útiles como medicamentos, especialmente como medicamentos para el tratamiento y/o

15 prevención de diabetes tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión. Además, el presente compuesto tiene eficiencia como un medicamento. Aquí, la eficiencia como un medicamento incluye alta estabilidad metabólica, una débil inducción de enzimas de metabolización de fármacos, una débil inhibición de enzimas metabolizadoras de fármacos que metabolizan otros fármacos, una alta absorción oral, una baja depuración, un largo periodo de vida media suficiente para que se viera eficacia de fármaco, una alta actividad enzimática, una alta velocidad de activación máxima, una baja velocidad de unión a proteína, alta penetración en tejido

20 objetivo, alta solubilidad, alta seguridad y así sucesivamente.

Descripción detallada de la invención

A continuación se explicarán los significados de términos usados en la presente descripción. Cada término tiene el mismo significado cuando se usa solo o en combinación con otro término en esta descripción.

“Halógeno” incluye flúor, cloro, bromo o yodo.

25 “Alquilo” significa un grupo alquilo recto o ramificado de C1 a C10, y ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo o similares. Se prefiere alquilo de C1 a C6 o C1 a C4, y un ejemplo incluye metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo o isohexilo.

30 “Alquenilo” significa alquenilo recto o ramificado de C2 a C8 que tiene uno o más dobles enlaces en el “alquilo” anterior, y un ejemplo incluye vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo o similares.

“Alquinilo” significa alquinilo recto o ramificado de C2 a C8 que tiene uno o más triples enlaces en el anterior “alquilo”, y un ejemplo incluye etinilo, propinilo, butinilo o similares. Además, “alquinilo” puede tener un doble enlace.

35 “Cicloalquilo” significa un grupo hidrocarburo saturado cíclico de C3 a C15, y un ejemplo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, grupo hidrocarburo cíclico puenteado, grupo hidrocarburo espiro o similares. Se prefiere ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o grupo hidrocarburo cíclico puenteado.

“Grupo hidrocarburo cíclico puenteado” incluye un grupo que se deriva al excluir un hidrógeno de un ciclo alifático de C5 a C8 que consiste en dos o más anillos que comparten dos o más átomos. Un ejemplo incluye biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, triciclo[2.2.1.0]heptilo o similares.

40 “Grupo espiro hidrocarburo” incluye un grupo que se deriva al excluir un hidrógeno de un ciclo que consiste en dos anillos de hidrocarburo que comparten un átomo de carbono. Un ejemplo incluye espiro[3.4]octilo o similares.

45 “Cicloalquenilo” significa un grupo hidrocarburo alifático insaturado cíclico de C3 a C10, y un ejemplo incluye ciclopropenilo (por ejemplo: 1-ciclopropenilo), ciclobutenilo (por ejemplo: 1-ciclobutenilo), ciclopentenilo (por ejemplo: 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo o 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenil (por ejemplo, 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo o 3-ciclohexen-1-ilo), cicloheptenilo (por ejemplo: 1-cicloheptenilo), ciclooctenilo (por ejemplo: 1-ciclooctenilo) o similares. Se prefiere ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo. Cicloalquenilo también incluye un grupo hidrocarburo cíclico puenteado y un grupo espiro hidrocarburo que tiene un enlace insaturado en el anillo.

50 “Ariilo” significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico (por ejemplo: fenilo) y un grupo hidrocarburo aromático policíclico (por ejemplo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo o 9-fenantrilo). Se prefiere fenilo o naftilo (1-naftilo o 2-naftilo).

“Heteroarilo” significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico y un grupo heterocíclico aromático fusionado.

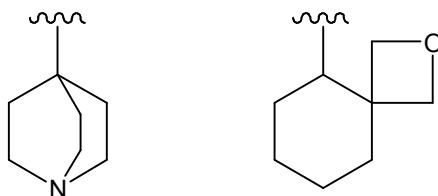
El “grupo heterocíclico aromático monocíclico” significa un grupo que se induce de un anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene uno o más, los mismos o diferentes, heteroátomos seleccionados opcionalmente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno en el anillo, grupo que puede tener un enlace en cualquier posición sustituible.

- 5 El “grupo heterocíclico aromático fusionado” significa un grupo en el cual un anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene uno o más, los mismos o diferentes, heteroátomos seleccionados opcionalmente de átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno en el anillo se fusiona con uno a cuatro anillos carbocíclicos aromáticos de 5 a 8 miembros u otro heteroanillo aromático de 5 a 8 miembros, grupo que puede tener un enlace en cualquier posición sustituible.

- 10 Un ejemplo del “heteroarilo” incluye furilo (por ejemplo, 2-furilo o 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo o 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo o 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo o 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo o 4-pirazolilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo o 1,2,4-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo o 5-tetrazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo o 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo o 5-isoxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo), tiadiazolilo, isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo o 5-isotiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo o 4-piridazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo o 5-pirimidinilo), furazanilo (por ejemplo, 3-furazanilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), benzofurilo (por ejemplo, 2-benzo[b]furilo, 3-benzo[b]furilo, 4-benzo[b]furilo, 5-benzo[b]furilo, 6-benzo[b]furilo o 7-benzo[b]furilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzo[b]tienilo, 3-benzo[b]tienilo, 4-benzo[b]tienilo, 5-benzo[b]tienilo, 6-benzo[b]tienilo o 7-benzo[b]tienilo), bencimidazolilo (por ejemplo, 1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo o 5-bencimidazolilo), dibenzofurilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinoxalinilo (por ejemplo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo o 6-quinoxalinilo), cinolinilo (por ejemplo, 3-cinolinilo, 4-cinolinilo, 5-cinolinilo, 6-cinolinilo, 7-cinolinilo u 8-cinolinilo), quinazolinilo (por ejemplo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 5-quinazolinilo, 6-quinazolinilo, 7-quinazolinilo u 8-quinazolinilo), quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo u 8-quinolilo), ftalazinilo (por ejemplo, 1-ftalazinilo, 5-ftalazinilo o 6-ftalazinilo), isoquinolilo (por ejemplo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo u 8-isoquinolilo), purilo, pteridinilo (por ejemplo, 2-pteridinilo, 4-pteridinilo, 6-pteridinilo o 7-pteridinilo), carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo (por ejemplo, 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo o 9-acridinilo), indolilo (por ejemplo, 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo o 7-indolilo), isoindolilo, fenadinilo (por ejemplo, 1-fenadinilo o 2-fenadinilo), fenotiadinilo (por ejemplo, 1-fenotiadinilo, 2-fenotiadinilo, 3-fenotiadinilo o 4-fenotiadinilo) o similares.

- “Heterociclilo” significa un grupo heterocíclico no aromático, el cual puede tener un enlace en cualquier posición sustituible de un anillo que tiene por lo menos uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, o un anillo en el cual este anillo es fusionado con un cicloalcano (de preferencia de 5 a 6 miembros), un anillo de benceno y/o un anillo que tiene por lo menos uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. “Grupo heterocíclico no aromático” puede ser saturado o insaturado siempre y cuando sea no aromático. Se prefiere un anillo de 5 a 8 miembros. Un ejemplo incluye 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-imidazolinilo, 2-imidazolinilo, 4-imidazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-pirazolidinilo, 3-pirazolidinilo, 4-pirazolidinilo, piperidino, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-piperadinilo, 2-piperadinilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, morfolino, tetrahidropirano, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-5-ilo o similares.

“Heterociclilo” contiene además un grupo puentado o un grupo formador de anillo espiro mostrado abajo.



- “Acilo” significa formilo, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenilcarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilcarbonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilcarbonilo sustituido o no sustituido, arilcarbonilo sustituido o no sustituido, heteroarilcarbonilo sustituido o no sustituido, o heterociclilcarbonilo sustituido o no sustituido.

- La parte alquilo de “alquilcarbonilo”, la parte alquenilo de “alquenilcarbonilo”, la parte cicloalquilo de “cicloalquilcarbonilo”, la parte cicloalquenilo de “cicloalquenilcarbonilo”, la parte arilo de “arilcarbonilo”, la parte heteroarilo de “heteroarilcarbonilo” y la parte heterociclilo de “heterociclilcarbonilo” significan respectivamente el anterior “alquilo”, el anterior “alquenilo”, el anterior “cicloalquilo”, el anterior “cicloalquenilo”, el anterior “arilo”, el anterior “heteroarilo” y el anterior “heterociclilo”.

La parte alquilo de “alquiloxi”, “alquilitio”, “alquilsulfonilo” y “alquiloxicarbonilo” significa el “alquilo” anterior.

La parte arilo de “ariloxi”, “arilitio” y “arilsulfonilo” significa el “arilo” anterior.

La parte heteroarilo de “heteroariloxi”, “heteroariltio” y “heteroarilsulfonilo” significa el “heteroarilo” anterior.

La parte cicloalquilo de “cicloalquiloxi”, “cicloalquiltio” y “cicloalquilsulfonilo” significa el “cicloalquilo” anterior.

La parte cicloalquenilo de “cicloalqueniloxi”, “cicloalqueniltio” y “cicloalquenilsulfonilo” significa el “cicloalquenilo” anterior.

La parte heterociclilo de “heterocicliloxi”, “heterociciltio” y “heterocicilsulfonilo” significa el “heterociclilo” anterior.

- 5 “Heteroanillo aromático” significa un anillo aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que no es el átomo de carbono en el anillo. El anillo incluye un monociclo o un anillo fusionado.

Como el “heteroanillo aromático”, un ejemplo incluye un anillo derivado del “heteroarilo” anterior, y especialmente es preferible un anillo de 6 miembros. Un ejemplo incluye piridina, piridazina, pirimidina, pirazina o similares.

- 10 “Heteroanillo no aromático” significa un anillo no aromático que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomo de azufre y átomo de oxígeno que no es el átomo de carbono en el anillo. El anillo significa un anillo de 5 a 10 miembros que puede tener un enlace saturado o insaturado parcialmente y puede ser fusionado con arilo o heteroanillo aromático.

- 15 “Alquilo sustituido”, “alquenilo sustituido”, “alquinilo sustituido”, “arilo sustituido”, “heteroarilo sustituido”, “cicloalquilo sustituido”, “cicloalquenilo sustituido”, “heterociclilo sustituido”, “alquiloxi sustituido”, “ariloxi sustituido”, “heteroariloxi sustituido”, “cicloalquiloxi sustituido”, “cicloalqueniloxi sustituido”, “heterocicliloxi sustituido”, “alquiltio sustituido”, “ariltio sustituido”, “heteroariltio sustituido”, “cicloalquiltio sustituido”, “cicloalqueniltio sustituido”, “heterociciltio sustituido”, “alquilsulfonilo sustituido”, “arilsulfonilo sustituido”, “heteroarilsulfonilo sustituido”, “cicloalquilsulfonilo sustituido”, “cicloalquenilsulfonilo sustituido”, “heterocicilsulfonilo sustituido”, “acilo sustituido”, “carbamoilo sustituido”, “sulfamoilo sustituido”, “amino sustituido” o “alquiloxicarbonilo sustituido” pueden ser sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; carboxi; nitro; ciano; alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, amino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de amino sustituido incluye alquilo, alquilsulfonilo, acilo o alquiloxicarbonilo), carbamoilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de carbamoilo sustituido incluye hidroxialquilo, alquiloalquilo o alquiloxi), alquilcarbamoilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilcarbamoilo sustituido incluye hidroxilo o alquilamino), alquiloxicarbamoilo, acilamino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de acilamino sustituido incluye hidroxilo, ciano, alquiloxi, amino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de amino sustituido incluye alquilo)), alquiloxi, alquilsulfonilamino, alquiloxicarbonilamino, hidroxilimino o alquiloximino, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, *ter*-butilo o CF₃);

alquenilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquenilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, vinilo);

alquinilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquinilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, etinilo);

- 35 arilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye hidroxilo o alquiloxi), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloxi, ariloxi, arilalquilo, carbamoilo, acilamino, alquilsulfonilamino o amino, por ejemplo, fenilo o naftilo);

- 40 cicloalquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, alquiloxi, acilamino, alquilamino o alquilcarboniloxi), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, carbamoiloalquilo, acilamino, carbamoilo o alquilsulfonilamino, por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo);

- 45 cicloalquenilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquenilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, amino o acilamino, por ejemplo, ciclopropenilo);

heteroarilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroarilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye carboxi), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo o alquiloxi);

- 50 heterociclilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterociclilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye hidroxilo), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, acilo, alquilamino, alquiloxi o acilamino);

alquiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquiloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, alquiloxi, alquiloxicarbonilo, acilamino, carbamoilamino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de carbamoilamino sustituido

- incluye alquilo) o acilo, por ejemplo, metoxi o etoxi);
- ariloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de ariloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, feniloxi);
- 5 cicloalquiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquiloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- cicloalqueniloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalqueniloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- heteroariloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroariloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 10 heterocicliloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterocicliloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- arilalquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilalquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, bencilo);
- 15 arilalquiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilalquiloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, benciloxi);
- cicloalquilalquiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquilalquiloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- sililoxi sustituido o no sustituido;
- amino sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilamino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilamino sustituido incluye alquiloxi, heterociclilo, cicloalquilo o hidroxilo, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino), acilamino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de acilamino sustituido incluye carboxi, por ejemplo, acetilamino o benzoilamino), arilamino, arilalquilamino (por ejemplo, bencilamino o tritilamino), hidroxiamino, alquilocarbonilamino, alquilsulfonilamino, carbamoilamino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de carbamoilamino sustituido incluye bencilo), heterociclicarbonilamino, arilsulfonilamino, heteroarilsulfonilamino o sulfamoilamino sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de sulfamoilamino sustituido incluye alquilo));
- 20
- 25 carbamoilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de carbamoilo sustituido incluye hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye hidroxilo, alquiloxi, alquilamino o dimetilamino), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, C₂H₄OH o alquiloxi, por ejemplo, alquilcarbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, feniletilcarbamoilo, dimetilaminoetilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo o hidroxietilcarbamoilo), alquilsulfonilcarbamoilo, heteroarilalquilcarbamoilo o alquilocarbamoilo sustituido o no sustituido);
- 30
- carbamoiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de carbamoiloxi sustituido incluye halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 35 acilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de acilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heterociclicarbonilo, formilo o acetilo);
- alquilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, metansulfonilo o etansulfonilo);
- 40
- arilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 45 cicloalquenilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquenilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroarilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 50 heterociclicilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterociclicilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);

- sulfamoilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de sulfamoilo sustituido incluye halógeno, alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye hidroxilo), arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, heterociclilo, acilo o C_2H_4OH);
- 5 alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquiloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *ter*-butoxicarbonilo);
- ariloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de ariloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- 10 cicloalquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquiloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- cicloalquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquenoiloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- heteroariloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroariloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- 15 heterocicliloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterocicliloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- alquiloarilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un alquiloarilo sustituido incluye acilamino);
- alquilsulfinilo; cicloalquilsulfinilo; arilsulfinilo; heteroarilsulfinilo; heterociclilsulfinilo; nitroso;
- alquenoilo (por ejemplo, vinilo o alilo);
- 20 azido;
- isociano; isocianato; tiocianato; isotiocianato; mercapto;
- alquiltio (por ejemplo, metiltio);
- $P(=O)(OH)_2$,
- $P(=O)(OCH_2CH_3)_2$,
- 25 $C(=O)C(=O)OH$,
- $C(CH_3)=N-O-CH_3$,
- $C(CH_3)=N-OH$,
- formilo; haloformilo; oxalo; tioformilo; tiocarboxi; ditiocarboxi; tiocarbamoilo; sulfinilo; sulfo; sulfoamino; hidracina; ureido; amidino; guanidina; ftalimido y oxo.
- 30 Un ejemplo preferido de un sustituyente de "carbamoilo sustituido", "sulfamoilo sustituido" o "amino sustituido" incluye:
- alquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- alqueno sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alqueno sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- 35 arilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- heteroarilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroarilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- cicloalquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- 40 cicloalqueno sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalqueno sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);
- heterociclilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterociclilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclilo);

- arilalquilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilalquilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- alquiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquiloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 5 ariloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de ariloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- cicloalquiloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquiloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 10 cicloalqueniloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalqueniloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- heteroariloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroariloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- heterocicliloxi sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterocicliloxi sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 15 acilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de acilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquiloxicarbonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- ariloxicarbonilo; cicloalquiloxicarbonilo; cicloalqueniloxicarbonilo;
- 20 heteroariloxicarbonilo; heterocicliloxicarbonilo;
- sulfamoilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de sulfamoilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- alquilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de alquilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 25 arilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de arilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heteroarilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 30 cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- cicloalquenilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de cicloalquenilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de heterociclilsulfonilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- 35 carbamoilo sustituido o no sustituido (un ejemplo de un sustituyente de carbamoilo sustituido incluye halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo);
- halógeno; hidroxilo; carboxi; nitro; ciano; alquilsulfonilo; cicloalquilsulfonilo; cicloalquenilsulfonilo; arilsulfonilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilsulfonilo; y amino.
- 40 La parte alquilo de “alquilamino”, “arilalquilamino”, “alquiloxicarbonilamino”, “alquilsulfonilamino”, “alquilcarbamoilo”, “alquilsulfonilcarbamoilo”, “heteroarilalquilcarbamoilo”, “alquiloxicarbamoilo”, “alquilcarbonilo”, “hidroxialquilo”, “alquiloalquilo”, “alquiloxiimino”, “carbamoiloxialquilo”, “alquiloxiarilo”, “alquilcarboniloxi” y “alquilsulfonilo” significa el “alquilo” descrito arriba.
- La parte alquenilo de “alqueniloxi” significa el “alquenilo” descrito arriba.
- 45 La parte arilo de “arilalquilo”, “arilalquiloxi”, “arilamino”, “arilalquilamino”, “arilsulfonilamino”, “arilcarbonilo”, “ariloxicarbonilo”, “alquiloxiarilo” y “arilsulfonilo” significa el “arilo” descrito arriba.
- La parte heteroarilo de “heteroarilsulfonilamino”, “heteroarilalquilcarbamoilo”, “heteroarilcarbonilo”, “heteroariloxicarbonilo” y “heteroarilsulfonilo” significa el “heteroarilo” descrito arriba.

La parte cicloalquilo de "cicloalquilsulfonilo" y "cicloalquiloxicarbonilo" significa el "cicloalquilo" descrito arriba.

La parte cicloalquenilo de "cicloalqueniloxicarbonilo" significa el "cicloalquenilo" descrito arriba.

La parte heterociclilo de "heterocicililcarbonilamino", "heterocicililalquilo", "heterocicililcarbonilo", "heterocicililoxicarbonilo" y "heterocicililsulfonilo" significa el "heterociclilo" descrito arriba.

5 Entre los compuestos de la presente invención, se prefieren las siguientes modalidades.

Se prefiere particularmente cuando m es un entero de 1 a 2 y al menos uno de R¹ es halógeno, y cuando m es un entero de 1 a 2 y al menos uno de R¹ es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido. Además, se prefiere cuando m es 2, uno de R¹ es halógeno y el otro de R¹ es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

10

R² es hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido, y de preferencia hidrógeno.

De preferencia, Y es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

15

R^{1a} es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxi sustituido o no sustituido, heterociciloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, ariltio sustituido o no sustituido, heteroariltio sustituido o no sustituido, cicloalquiltio sustituido o no sustituido, cicloalqueniltio sustituido o no sustituido, heterociciltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquensulfonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

20

25

R⁴ es un grupo representado por la fórmula: -(CR⁶R⁷)_q-Z.

R⁶ es cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

R⁷ es cada uno independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

30

De preferencia, R⁶ es cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido.

De preferencia, R⁷ es cada uno independientemente alquilo sustituido o no sustituido.

q es un entero de 0 a 4. De preferencia, q es 0 ó 1, y muy preferiblemente, q es 1.

Z es

(1) -COOH,

35

(2) -COOR⁸,

(3) -OH,

(4) -C(=O)-NR⁹R¹⁰,

(5) -NR⁹-C(=O)-R¹¹,

(6) -NR⁹-SO₂-R⁸,

40

(7) -SO₂-NR⁹R¹⁰,

(8) -SO₂-NR⁹-C(=O)-R⁸,

(9) -SO₂-NR⁹-COOR⁸,

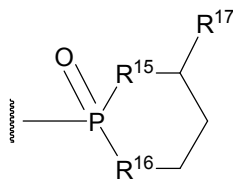
(10) -SO₂-NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰,

(11) -C(=O)-NR⁹-SO₂-R⁸,

45

(12) -NR⁹-C(=O)-NR⁹R¹⁰,

- (13) -P(=O)(-OH)₂,
 (14) -P(=O)H(-OH),
 (15) -P(=O)(-R¹¹)₂,
 (16) -P(=O)(-OR¹¹)₂,
 5 (17) -P(=O)(-OH)(-R¹¹),
 (18) -P(=O)(-OH)(-OR¹¹),
 (19) -P(=O)(-R¹¹)(-OR¹¹),
 (20) -P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₀₋₄-R¹²),
 (21) -P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH)₂,
 10 (22) -P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)₂,
 (23) -P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOH),
 (24) -P(=O)(-OH)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹),
 (25) -P(=O)(-NR⁹-CR¹³R¹⁴-COOR¹¹)(-O-R⁸),
 (26) -P(=O)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹)₂,
 15 (27) -P(=O)(-OH)(-O-CR¹³R¹⁴-O-C(=O)-R¹¹),
 (28) -P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹),
 (29) -P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S(=O)-R¹¹)₂,
 (30) -P(=O)(-OH)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹),
 (31) -P(=O)(-O-(CR⁶R⁷)₁₋₄-S-C(=O)-R¹¹)₂,
 20 (32) -NR⁹-C(=O)-O-R¹¹
 o
 (33)



Se prefiere,

- 25 (1) -COOH,
 (3) -OH,
 (4) -C(=O)-NR⁹R¹⁰, o
 (5) -NR⁹-C(=O)-R¹¹.

30 R⁸ es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido.

De preferencia, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno.

R¹¹ es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

35 De preferencia, R¹¹ es alquilo sustituido o no sustituido.

R¹² es alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.

R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido.

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente -O- o -NH-.

5 R¹⁷ es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

R⁵ es halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

10 De preferencia, R⁵ es alquilo sustituido o no sustituido.

p es un entero de 0 a 2.

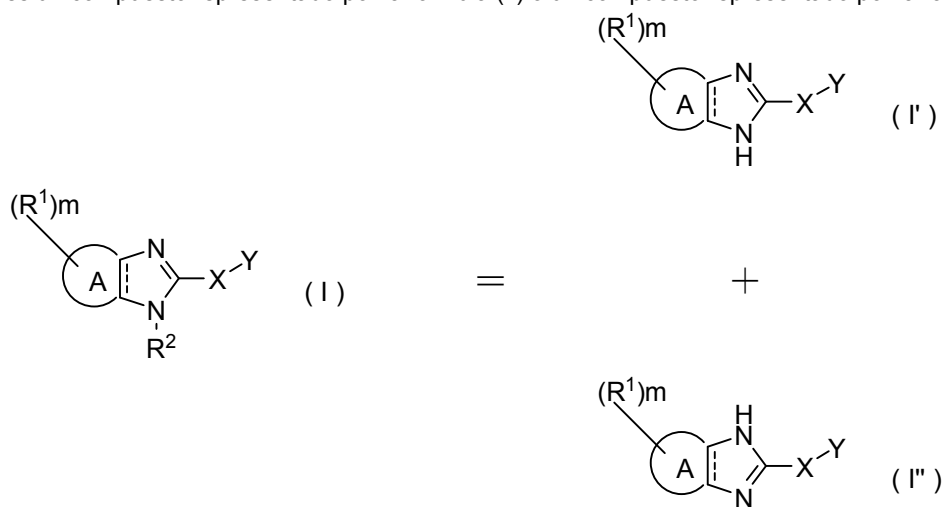
R¹⁸ es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

15 R¹⁹ es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido.

r es un entero de 1 a 4. De preferencia, r es 1.

R^{1x} es halógeno.

20 Entre los compuestos de la presente invención, cuando R² es hidrógeno, un compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (I') o un compuesto representado por la fórmula (I'').



25 Uno o más de hidrógeno, carbono u otros átomos del compuesto de la fórmula (I) de la presente invención pueden ser reemplazados por un isótopo de hidrógeno, carbono u otros átomos.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) incluyen todas las formas marcadas radioactivamente de los compuestos de la fórmula (I). Los términos "marcada radioactivamente", "forma marcada radioactivamente" y similares del compuesto de la fórmula (I) son abarcados por la presente invención y útiles como una herramienta de investigación y/o diagnóstico en estudios farmacocinéticos de metabolismo y en ensayos de unión.

30 Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como 2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F y 36Cl, respectivamente.

35 Los compuestos marcados radioactivamente de la presente invención pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos tritios de la fórmula (I) pueden prepararse al producir tritio en el compuesto de la fórmula (I) particular, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método puede incluir hacer reaccionar un precursor sustituido con halógeno adecuadamente de un compuesto de la fórmula (I) con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd/C, en presencia o ausencia de una base. Otros métodos

adecuados para preparar compuestos trititados pueden encontrarse en *Isotopes in the Physical and Biomedical Science*, vol. 1, Labeled Compounds (parte A), capítulo 6 (1987). Los compuestos marcados con ^{14}C pueden prepararse al emplear materiales de partida que tengan un carbono ^{14}C .

Como una sal farmacéuticamente aceptable del presente compuesto, se pueden incluir las siguientes sales.

- 5 Como una sal básica, un ejemplo incluye sales de metal alcalino tales como sal de sodio o sal de potasio; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio o sal de estroncio; sal metálica tal como sal de berilio, sal de magnesio, sal de zinc o sal de metales de transición; sal de amonio; sal de amina alifática tal como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de dicitlohexilamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de procaína, sal de meglumina, sal de dietanolamina o sal de etilendiamina; sal de aralquilamina tal como sal de N,N-dibenciletilendiamina o sal de benetamina; sal de amina aromática heterocíclica tal como sal piridina, sal picolina, sal quinolina o sal isoquinolina; sal de amonio cuaternario tal como sal de tetrametilamonio, sal de tetraetilamonio, sal de benciltrimetilamonio, sal de benciltriethylamonio, sal de benciltributilamonio, sal de metiltriocetilamonio, o sal de tetrabutilamonio; sal de aminoácidos básicos tal como sal de arginina o sal de lisina o similares.

- 15 Como una sal ácida, un ejemplo incluye una sal de ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, carbonato, carbonato ácido o perclorato; sal de ácido orgánico tal como acetato, propionato, lactato, maleato, fumarato, tartrato, malato, citrato o ascorbato; sulfonato tal como metansulfonato, isetionato, bencensulfonato o p-toluensulfonato; sal de aminoácido ácido tal como aspartato o glutamato o similares.

- 20 El término "solvato" significa un solvato de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un ejemplo incluye solvato de alcohol (por ejemplo, etanol), hidrato o similar. Ejemplos de hidrato incluyen monohidrato, dihidrato o similares.

- 25 En la presente invención también se describe un compuesto representado por la fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo en forma de un profármaco. Los profármacos son un derivado de un compuesto de la presente invención, el cual tiene un grupo que se puede descomponer química o metabólicamente, y un compuesto que es cambiado en un compuesto de la presente invención, el cual es farmacéuticamente activo, por solvólisis o *in vivo* bajo condiciones fisiológicas. Los profármacos contienen un compuesto que se convierte en un compuesto representado por la fórmula (I) mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares en organismos vivos bajo condiciones fisiológicas. Un compuesto que se convierte en un compuesto representado por la fórmula (I) mediante hidrólisis por, por ejemplo, ácido gástrico; y similares. Un método para seleccionar y un método para producir un derivado de profármaco adecuado se describen en, p. ej., *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985. Los profármacos pueden tener actividad en ellos mismos.

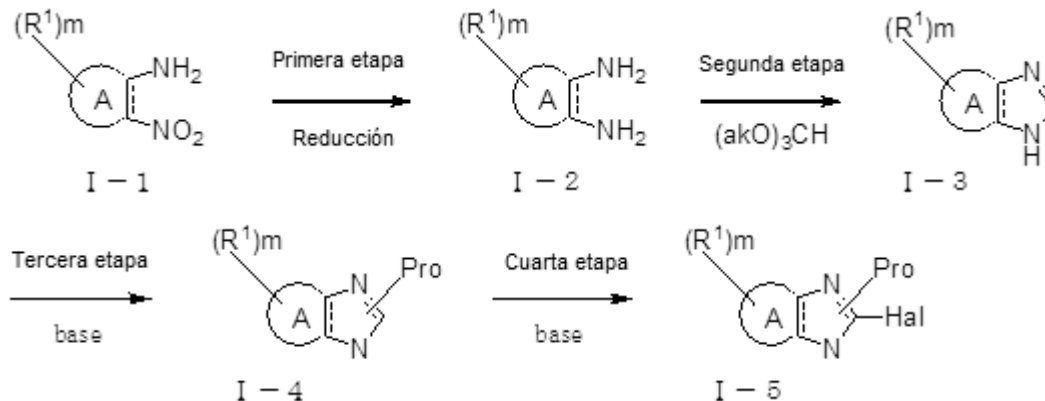
- 35 Cuando un compuesto representado por la fórmula (I), su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo tiene un grupo hidroxilo, profármacos tales como un derivado aciloxi y un derivado de sulfoniloxi son ejemplificados, derivados que se producen, por ejemplo, mediante una reacción de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo y un haluro de acilo adecuado, un anhídrido de ácido adecuado, un cloruro de sulfonilo adecuado, un anhídrido de sulfonilo adecuado y un anhídrido mixto, o una reacción usando un agente de condensación. Ejemplos de los mismos incluyen CH_3COO -, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}$ -, $t\text{-BuCOO}$ -, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}$ -, PhCOO -, $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}$ -, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}$ -, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}$ -, CH_3SO_3 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_3$ -, CF_3SO_3 -, CH_2FSO_3 -, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_3$ -, $p\text{-CH}_3\text{-O-PhSO}_3$ -, PhSO_3 - y $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3$ -.

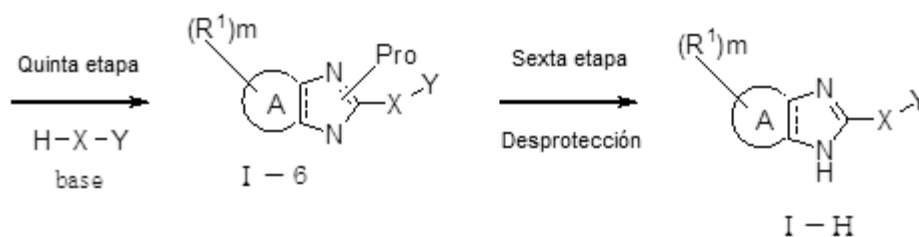
El término "activar" significa que un compuesto de la presente invención activa la función de AMPK.

- 40 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que no es dañina en forma preventiva o terapéutica.

Un método general para producir un compuesto de la presente invención se ilustrará abajo. Para extracción, purificación y similares, el tratamiento que se lleva a cabo en experimentos comunes en química orgánica puede ser llevado a cabo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-H) puede ser sintetizado como sigue.





en donde cada símbolo tiene el mismo significado que arriba, y como un compuesto representado por la fórmula (I-1), un compuesto conocido puede usarse y un compuesto que se derive de un compuesto conocido mediante un método convencional puede ser usado. "ak" es alquilo de C1 a C3, "Hal" es halógeno, Pro es un grupo protector. Pro Incluye un grupo bencilo, un grupo benzoilo y SEM (trimetilsililetoximetilo) y similares.

5

Primera etapa

La primera etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-2) mediante reducción de un compuesto representado por la fórmula (I-1).

10 Como un solvente, un ejemplo incluye N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, etc.), hidrocarburos saturados (por ejemplo, ciclohexano, hexano, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metiletilcetona, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.), agua, un solvente mixto de los mismos o similares.

15 De preferencia, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), éteres (por ejemplo, tetrahydrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.) o agua pueden ser usados.

20 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de Fe, Pd/C, Sn o similares a temperatura ambiente a 100°C durante 0.5 a 12 horas.

Aunque se puede usar un ácido, no hay necesidad de usarlo. De preferencia, un ácido incluye ácido clorhídrico, cloruro de amonio o similares.

Esta etapa se puede llevar a cabo usando condiciones para una reacción que se conoce como una reacción de hidrogenación. La reducción, por ejemplo, se puede llevar a cabo en presencia de Pd/C.

25 Esta etapa se puede llevar a cabo también usando una reacción química orgánica, la cual se conoce como un método de reducción de un grupo nitro.

Esta etapa se puede llevar a cabo bajo una condición en la cual un sustituyente en el anillo A se proteja adecuadamente.

Segunda etapa

30 La segunda etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-3) al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-2) y un compuesto representado por la fórmula: (akO)₃CH.

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.) o similares.

35 Aunque se puede usar un ácido, no hay necesidad de usarlo. De preferencia, un ácido incluye ácido clorhídrico, NH₃SO₃ o similares.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente a 150°C durante 0.5 a 12 horas.

Como un compuesto representado por la fórmula: (akO)₃CH, un ejemplo incluye (MeO)₃CH, (EtO)₃CH o similares.

Tercera etapa

40 La tercera etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-4) a partir de un compuesto representado por la fórmula (I-3).

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar N,N-

dimetilformamida, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.) o similares.

5 Como una base, un ejemplo incluye hidruros de metal (por ejemplo, hidruros de sodio, etc.), hidróxidos de metal (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de bario, etc.), carbonatos de metal (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.), alcóxidos de metal (por ejemplo, metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio, etc.), carbonato ácido de sodio, sodio metálico, amidas metálicas, aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 2,6-lutidina, etc.), piridina, alquil-litios (n-BuLi, sec-BuLi, ter-BuLi), o similares.

10 De preferencia, se pueden usar sodio metálico, aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 2,6-lutidina, etc.), piridina o similares.

La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 100°C durante 0.5 a 12 horas.

Cuarta etapa

15 La cuarta etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-5) mediante halogenación de un compuesto representado por la fórmula (I-4).

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar N-dimetilformamida, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.) o similares. De preferencia además, se pueden usar alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.).

20 Como una base, se puede usar una base descrita en la tercera etapa. De preferencia, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio, etc.), amidas metálicas, alquil-litios (n-BuLi, sec-BuLi, ter-BuLi) o similares.

La reacción se puede llevar a cabo de -78 a 50°C durante 0.5 a 24 horas.

Como un agente halogenante, se pueden usar I₂, Br₂, NIS (N-yodosuccinimida), NBS (N-bromosuccinimida) o NCS (N-clorosuccinimida).

25 Entre los compuestos representados por la fórmula (I-6), un compuesto, en donde X es -S-, -O- o -NR³, se puede sintetizar como sigue.

Quinta etapa

La quinta etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-6) al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-5) y un compuesto representado por la fórmula: H-X-Y.

30 Cuando X es -O-, un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula: H-O-Y incluye fenol, metanol, etanol o similar.

Cuando X es -S-, un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula: H-S-Y incluye tiofenol, metanotiol, etanotiol o similares.

35 Cuando X es -NR³-, un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula: H-NR³-Y incluye anilina, metilamina, etilamina o similares.

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.) o similares.

40 Como una base se puede usar una base descrita en la tercera etapa. De preferencia, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio, etc.), carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.), amidas metálicas, aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 2,6-lutidina, etc.), piridina, alquil-litios (n-BuLi, sec-BuLi, ter-BuLi) o similares.

De preferencia además, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio, etc.) o carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.).

45 La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 100°C durante 0.5 a 12 horas.

(Cuando Hal es bromo o yodo)

La reacción se puede llevar a cabo usando condiciones para una reacción que se conoce como la reacción de Ullmann.

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar N-

dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.) o similares.

- 5 Como una base, se puede usar una base descrita en la tercera etapa. De preferencia, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio, etc.), carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.), amidas metálicas, aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, DBU, 2,6-lutidina, etc.), piridina, alquil-litios (*n*-BuLi, *sec*-BuLi, *ter*-BuLi) o similares.

De preferencia además, se pueden usar carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.).

Como un catalizador, se puede usar yoduro de cobre.

- 10 La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100°C durante 0.5 a 12 horas.

Sexta etapa

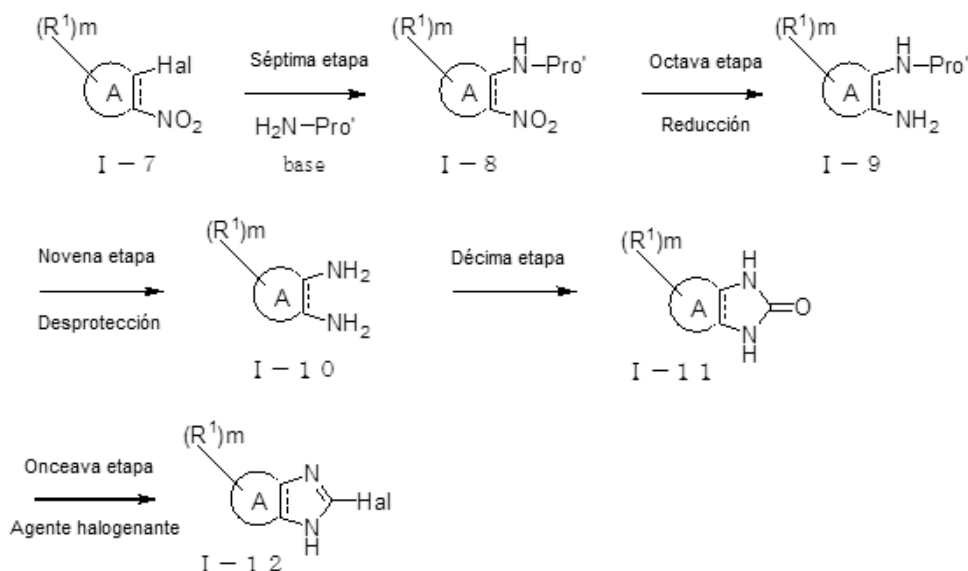
La sexta etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-H) mediante desprotección de un compuesto representado por la fórmula (I-6).

- 15 Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se puede usar N-dimetilformamida, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, *t*-butanol, etc.) o similares.

- 20 La reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido clorhídrico, TFA (ácido trifluoroacético), TBAF (fluoruro de tetrabutilamonio) o similares de 0 de 100°C durante 0.5 a 24 horas.

Entre los compuestos representados por la fórmula (I), un compuesto, en donde R² es alquilo sustituido o no sustituido, se puede sintetizar, por ejemplo, a partir de un compuesto representado por la fórmula (I-H) mediante una reacción de alquilación usando hidruro de sodio y un haluro de alquilo.

Un compuesto representado por la fórmula (I-12) puede ser sintetizado como sigue.



25

en donde cada símbolo tiene el mismo significado que arriba, y como un compuesto representado por la fórmula (I-7), se puede usar un compuesto conocido y se puede usar un compuesto que se derive de un compuesto conocido mediante un método convencional. "Hal" es halógeno, y Pro' es un grupo protector. Pro' incluye un grupo bencilo y similares.

- 30 Séptima etapa

La séptima etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-8) al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-7) y un compuesto representado por la fórmula: H₂N-Pro'.

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar N,N-

dimetilformamida, éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.), o similares.

5 Como una base, se puede usar una base descrita en la tercera etapa. De preferencia, se pueden usar hidruros metálicos (por ejemplo, hidruro de sodio, etc.), carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.), aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 2,6-lutidina, etc.) o similares.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta una temperatura a la cual el solvente que se use se lleve a reflujo, durante 0.5 a 24 horas.

Un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula: H₂N-Pro' incluye bencilamina o similares.

10 Octava etapa

La octava etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-9) mediante la reducción de un compuesto representado por la fórmula (I-8).

15 Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.), un solvente mixto de los mismos o similares.

La cantidad de un solvente que se usará no está restringida, y se puede usar cualquier cantidad mediante la cual una solución capaz de la reacción puede ser formada. A una solución preparada de esta manera, se le añade un catalizador heterogéneo, y la reducción catalítica se puede llevar a cabo en presencia de gas hidrógeno.

20 Como un catalizador heterogéneo, por ejemplo, se puede usar hidróxido de paladio, un catalizador de paladio/carbón, óxido de platino, un catalizador de platino/carbono o similares.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100°C durante 0.5 a 24 horas.

Novena etapa

La novena etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-10) mediante desprotección de un compuesto representado por la fórmula (I-9).

25 Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, t-butanol, etc.), un solvente mixto de los mismos o similares.

30 La cantidad de un solvente que se usará no está restringida, y se puede usar cualquier cantidad mediante la cual se pueda formar una solución capaz de la reacción. A una solución preparada de esta manera, se le añade un catalizador heterogéneo, y la reducción catalítica se puede llevar a cabo en presencia de gas hidrógeno.

Como un catalizador heterogéneo, por ejemplo, se puede usar hidróxido de paladio, un catalizador de paladio/carbón, óxido de platino, un catalizador de platino/carbón o similares.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente hasta 100°C durante 0.5 a 24 horas.

Décima etapa

35 La décima etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-11) al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-10) y carbonildiimidazol (CDI).

En la reacción, se pueden usar fosgeno, trifosgeno o similares en lugar de carbonildiimidazol (CDI).

40 Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se pueden usar N,N-dimetilformamida, hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, etc.), éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, etc.) o similares.

La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 100°C durante 0.5 a 12 horas.

Undécima etapa

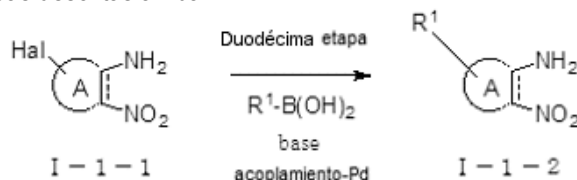
45 La undécima etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-12) al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-11) y un agente halogenante.

Aunque un solvente descrito en la primera etapa puede ser usado como un solvente, no se tiene que usar un solvente.

El agente halogenante incluye oxiclorigeno de fósforo, pentaclorigeno de fósforo, clorigeno de oxalilo, clorigeno de tionilo, clorigeno de sulfurilo, diclorotrifenoil fosforano o similares. El agente halogenante que se prefiere particularmente es oxiclorigeno de fósforo, pentaclorigeno de fósforo, clorigeno de oxalilo o clorigeno de tionilo.

La reacción se puede llevar a cabo de 0 a 120°C durante 0.5 a 24 horas.

- 5 El sustituyente R¹ en el anillo A puede introducirse como sigue. El sustituyente R¹ puede introducirse en cualquier etapa de la primera a la undécima etapas descritas arriba.



en donde cada símbolo tiene el mismo significado que arriba, y como un compuesto representado por la fórmula (I-1-1), puede usarse un compuesto conocido y se puede usar un compuesto que se derive de un compuesto conocido mediante un método convencional.

10

“Hal” es halógeno.

Duodécima etapa

La duodécima etapa es la etapa para producir un compuesto representado por la fórmula (I-1-2) al hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-1-1) y un compuesto representado por la fórmula: -R¹-B(OH)₂ en presencia de un catalizador de paladio. Como un compuesto representado por la fórmula: R¹-B(OH)₂, se puede usar éster de ácido borónico.

15

Como un solvente, se puede usar un solvente descrito en la primera etapa. De preferencia, se puede usar N-dimetilformamida, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, tolueno, benceno, xileno, etc.) o éteres (por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.).

20

Como una base, se puede usar una base descrita en la tercera etapa. De preferencia, se pueden usar carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de cesio, etc.) o aminas orgánicas (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, 2,6-lutidina, etc.).

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂, etc.) y un ligando de fosfina (por ejemplo, PPh₃, BINAP, etc.) a una temperatura, a la cual el solvente que se usará se lleve a reflujo, durante 0.5 a 12 horas.

25

Cuando se use microondas, la reacción puede llevarse a cabo de 80 a 200°C durante 5 minutos a una hora.

Un ejemplo de un compuesto representado por la fórmula: R¹-B(OH)₂ incluye ácido fenilborónico o similares.

Varios tipos de sustituyentes de los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos mediante referencia a (1) Alan R. Katritzly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, (2) Alan R. Katritzly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS o similares.

30

El compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto activador de AMPK. Por lo tanto, el compuesto se puede usar para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con AMPK, particularmente una enfermedad tal como diabetes tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión. Particularmente, el compuesto es útil en el tratamiento o prevención de diabetes tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico u obesidad.

35

Un compuesto usado en la presente invención se puede administrar oralmente o parenteralmente. Para administración oral, un compuesto usado en la presente invención puede usarse en cualquier forma de dosificación de formulaciones normales, por ejemplo, formulaciones sólidas, tales como una tableta, polvo, gránulo, cápsula o similares; formulaciones acuosas; suspensiones oleaginosas; o formulaciones líquidas tales como jarabe o elixir. Para administración parenteral, un compuesto usado en la presente invención puede usarse como una suspensión acuosa u oleaginosa para inyección o solución nasal. En preparación de estas formulaciones, se puede usar opcionalmente un excipiente, aglutinante, lubricante, solvente acuoso, solvente oleaginoso, agente emulsionante, agente de suspensión, conservador, estabilizador y similares. Especialmente, se prefiere el uso en una forma de una formulación oral.

40

Una formulación de un compuesto usado en la presente invención puede producirse al combinar (por ejemplo, mezclar) un compuesto usado en la presente invención en una cantidad terapéuticamente efectiva con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una formulación de un compuesto usado en la presente invención puede producirse usando un ingrediente bien conocido y fácilmente disponible mediante un método conocido.

45

Una dosis de un compuesto usado en la presente invención es diferente dependiendo de un método de administración, la edad de un paciente, el peso corporal, la condición de un paciente y el tipo de una enfermedad, y comúnmente para administración oral, normalmente alrededor de 0.05 mg a 3,000 mg, de preferencia alrededor de 0.1 mg a 1,000 mg por día para persona adulta pueden ser administrados, si es necesario, en dosis divididas. Para administración parenteral, aproximadamente 0.01 mg a 1,000 mg, de preferencia alrededor de 0.05 mg a 500 mg al día para persona adulta pueden ser administrados. Cuando un compuesto usado en la presente invención es administrado, se puede usar junto con otros agentes terapéuticos.

Un compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un secretagogue de insulina (por ejemplo, un fármaco de sulfonilurea (SU)), un secretagogue de insulina de acción rápida (por ejemplo, un derivado de fenilalanina), un inhibidor de absorción de glucosa (por ejemplo, un inhibidor de α -glucosidasa (fármaco α -GI), un fármaco que mejore la resistencia a insulina (por ejemplo, un fármaco de biguanida (fármaco BG), un derivado de tiazolidina (fármaco TZD)), una formulación de insulina, un inhibidor de peptidil peptidasa IV (DPP-IV), un agonista de receptor de GLP-1, un inhibidor de transportador 1 de glucosa dependiente de sodio (SGLT1), un inhibidor de transportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT 2) y similares (en adelante, abreviado como fármacos concomitantes) para efectos de un incremento en el efecto del compuesto, una reducción en una dosis del compuesto o similares. En este caso, el tiempo cuando un compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante son administrados no es restringido, y pueden administrarse a un sujeto de administración simultáneamente o en intervalos. Además, un compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante pueden administrarse como dos tipos de formulación que comprendan cada una un ingrediente activo y como una sola formulación que comprenda ambos ingredientes activos.

La dosis de un fármaco concomitante puede seleccionarse adecuadamente con base en una dosis que se use clínicamente. Además, la relación de mezcla de un compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante puede seleccionarse adecuadamente dependiendo de un sujeto de administración, una ruta de administración, una enfermedad objetivo, síntomas, combinación y similares. Cuando un sujeto de administración es un humano, por ejemplo, 0.01 a 100 partes en peso de un fármaco concomitante pueden usarse por parte en peso de un compuesto de la presente invención.

La presente invención se explica más por los siguientes ejemplos, los cuales no se intenta que limiten el alcance de la presente invención.

Los datos de espectro de RMN de los compuestos de la presente invención e intermediarios de los mismos fueron mostrados. El análisis de RMN obtenido en cada ejemplo se midió mediante 300 MHz o 400 MHz, y se midió usando CDCl_3 o sulfóxido de dimetilo (d_6 -DMSO).

LC/MS se midió bajo las siguientes condiciones.

(Método A)

Columna: ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μm d.i. 2.1 x 50 mm) (hecho por Waters)

Velocidad de flujo: 0.8 mL/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] solución acuosa que contiene ácido fórmico al 0.1%, [B] solución de acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0.1%

Gradiente: un gradiente lineal del solvente [B] de 10 a 100% se llevó a cabo durante 3.5 minutos y el solvente [B] a 100% se mantuvo durante 0.5 minutos.

(Método B)

Columna: Shim-pack XR-ODS (2.2 μm , i.d. 50 x 3.0 mm) (hecha por Shimadzu)

Velocidad de flujo: 1.6 mL/min

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fase móvil: [A] solución acuosa que contenía ácido fórmico al 0.1%, [B] solución de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0.1%.

Gradiente: un gradiente lineal del solvente [B] de 10 a 100% se llevó a cabo durante 3 minutos y el solvente [B] a 100% se mantuvo durante 1 minuto.

El significado de cada término en los ejemplos es el siguiente.

SEMCl: cloruro de trimetilsilil etoximetilo

THF: tetrahidrofurano

LiHMDS: hexametildisilazida de litio

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$: dicloro bistrifenilfosfina paladio

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: tris(dibencilidenacetona)dipaladio

5 RuPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo

DMF: dimetilformamida

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio

TBS: t-butildimetilsililo

TFA: ácido trifluoroacético

10 NaHMDS: hexametildisilazida de sodio

DPPA: azida difenilfosforilo

DIPEA: diisopropiletilamina

$\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$: 2-trimetilsililetanol

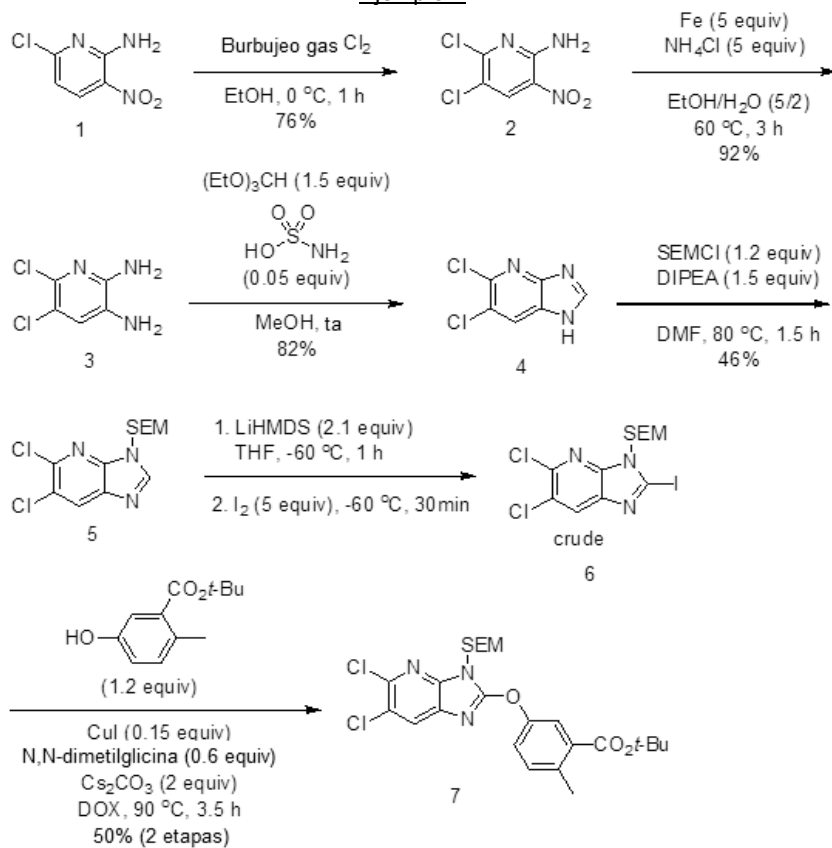
DCM: diclorometano

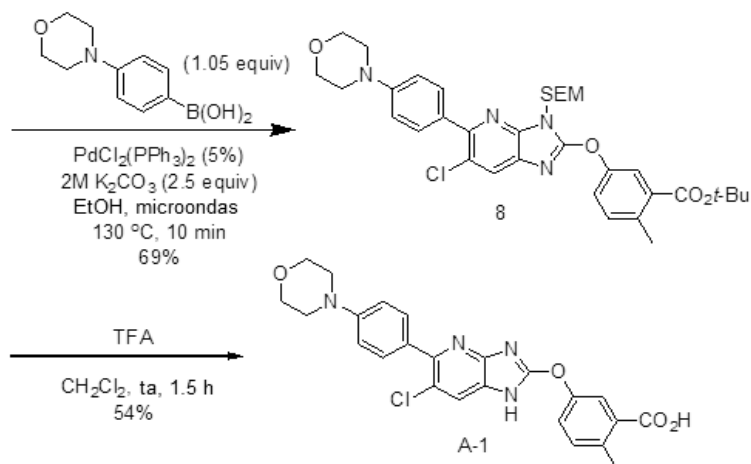
15 AcCl: cloruro de acetilo

DOX: 1,4-dioxano

CDI: carbonildiimidazol

Ejemplo 1





Una suspensión de 6-cloro-3-nitropiridin-2-amina **1** (20 g, 115 mmol) en etanol anhidro (970 mL) se sometió a burbujeo con gas cloro mientras se agitaba a 0°C durante 1 hora. Posteriormente, la mezcla de reacción se sometió a burbujeo con gas nitrógeno mientras se agitaba a temperatura ambiente durante una hora, y luego se agitó a 0°C durante 30 minutos. La suspensión de reacción se filtró, y el residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico para obtener un sólido. El solvente del filtrado resultante se retiró bajo presión reducida, y el sólido precipitado se filtró y el sólido obtenido se lavó después con éter diisopropílico para obtener además un sólido. Los dos sólidos recogidos descritos arriba se combinaron para obtener compuesto **2** (18.1 g, 76%) como un sólido amarillo.

Compuesto **2**; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.33 (s, 2H), 8.59 (s, 1H).

A una solución del compuesto **2** (36.2 g, 174 mmol) en etanol (775 mL) y agua (310 mL) se le añadieron hierro (48.6 g, 870 mmol) y cloruro de amonio (46.5 g, 870 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La suspensión de reacción se filtró con celite, seguida por lavado con etanol, y el etanol del filtrado se retiró bajo presión reducida. El residuo obtenido se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió hexano, seguido por filtración. El residuo obtenido se lavó con hexano para obtener compuesto **3** (28.46 g, 92%) como un sólido café.

Compuesto **3**; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 5.10 (s, 2H), 6.02 (s, 2H), 6.82 (s, 1H).

A una solución del compuesto **3** (28.1 g, 158 mmol) en metanol (840 mL) se le añadieron sucesivamente ácido sulfámico (765 mg, 7.88 mmol) y trietilo de ácido orto fórmico (39.3 mL, 236 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7.5 horas. La suspensión de reacción se filtró, seguido por lavado con metanol, y el solvente del filtrado se removió bajo presión reducida. Al residuo se le añadió hexano, seguido por filtración. El residuo obtenido se lavó con hexano para obtener compuesto **4** (24.3 g, 82%) como un sólido gris.

Compuesto **4**; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H).

A una solución del compuesto **4** (15 g, 80 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (20.9 mL, 120 mmol) y SEMCl (17.0 mL, 96 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener compuesto **5** (11.6 g, 46%).

Compuesto **5**; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 0.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

A una solución del compuesto **5** (6.5 g, 20.4 mmol) en THF anhidro (65 mL) se le añadió por goteo una solución de LiHMDS en THF (1M, 42.8 mL, 42.8 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a -60°C durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 30 minutos, y luego se añadió yodo (25.9 g, 102 mmol) a la misma. La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida para obtener compuesto **6** como un producto café sólido crudo.

Compuesto **6**; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 8.57 (s, 1H).

A una solución del producto crudo del compuesto **6** obtenido arriba en 1,4-dioxano (90 ml) se le añadieron sucesivamente éster t-butílico de ácido 5-hidroxil-2-metilbenzoico (4.67 g, 22.4 mmol), yoduro de cobre(I) (582 mg, 3.1

5 mmol), ácido 2-dimetilaminoacético (1.26 g, 12.2 mmol) y carbonato de cesio (13.3 g, 40.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3.5 horas. La suspensión de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener compuesto 7 (5.33 g, 50%, 2 etapas) como un sólido blanco.

Compuesto 7; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 9H), 2.59 (s, 3H), 3.79 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).

10 A una solución del compuesto 7 (300 mg, 0.57 mmol) en etanol (3 mL) se le añadieron ácido 4-morfolinobencenborónico (130 mg, 0.63 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (20.1 mg, 0.029 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 0.72 ml, 1.43 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación en microondas a 130°C durante 10 minutos. La suspensión de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener compuesto 8 (258 mg, 69%) como un sólido amarillo.

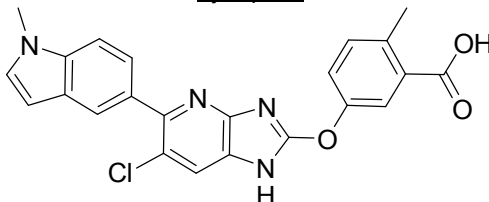
15 Compuesto 8; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 1.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 9H), 2.62 (s, 3H), 3.30 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.81-3.88 (m, 6H), 5.69 (s, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H).

20 A una solución del compuesto 8 (250 mg, 0.38 mmol) en cloruro de metileno (1.3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (1.3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio para obtener pH 10. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo, y luego se añadió ácido clorhídrico 2N a la capa acuosa para obtener pH 4. El sólido precipitado se filtró, y el sólido obtenido se lavó sucesivamente con agua y acetato de etilo para obtener compuesto A-1 (97 mg, 54%) como un sólido blanco.

25 Compuesto A-1; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2.56 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 13.2 (s a, 2H).

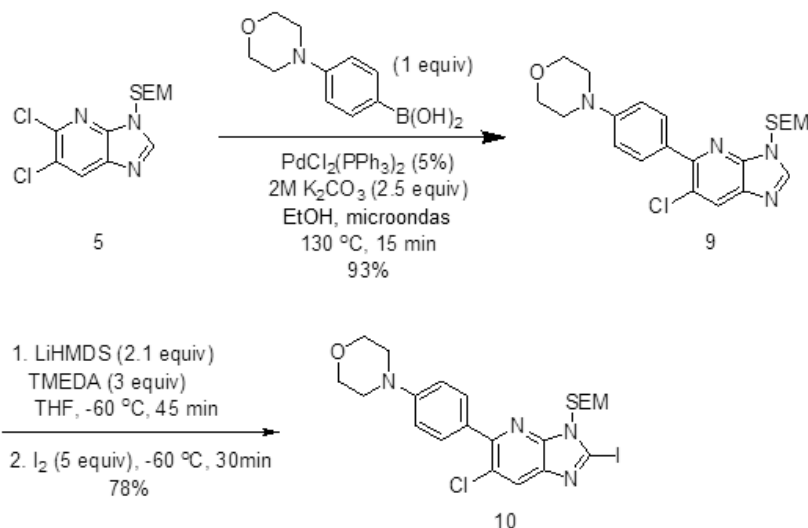
Un compuesto mostrado abajo se sintetizó de la misma manera.

Ejemplo 2



30 Compuesto A-2; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 2.56 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.96 (s, 1H).

Ejemplo 3



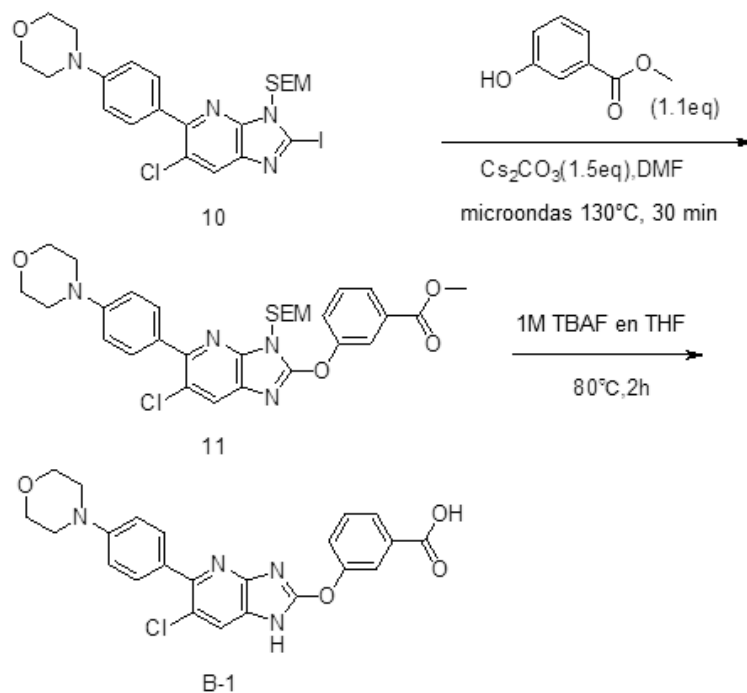
5 A una solución del compuesto 5 (4.23 g, 13.29 mmol) en etanol (43 mL) se le añadieron ácido 4-morfolinobencenborónico (2.75 g, 13.29 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (467 mg, 0.67 mmol) y una solución acuosa de carbonato de potasio (2 M, 16.6 ml, 33.23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 15 minutos. La suspensión de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener compuesto 9 (5.51 g, 93%) como un sólido amarillo.

Compuesto 9; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 0.97 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 5.75 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

10 A una solución del compuesto 9 (4.7 g, 10.56 mmol) en THF anhidro (47 mL) se le añadió TMEDA (4.8 ml, 31.70 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió por goteo una solución de LiHMDS en THF (1M, 22.2 mL, 22.2 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a -60°C durante 15 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 45 minutos, y luego se añadió a la misma yodo (13.4 g, 52.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio, agua y una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice. El solvente se retiró bajo presión reducida, y al residuo se le añadió hexano, seguido por filtración. El residuo obtenido se lavó con hexano para obtener compuesto 10 (4.69 g, 78%) como un sólido amarillo.

20 Compuesto 10; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 0.00 (s, 9H), 0.98 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.75 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 5.68 (s, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H).

Ejemplo 4



25 A una solución del compuesto 10 (25.0 mg, 0.044 mmol) en DMF anhidra (0.5 ml) se le añadieron carbonato de cesio (21.4 mg, 0.066 mmol) y 3-hidroxibenzoato de metilo (7.33 mg, 0.048 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 30 minutos. La suspensión de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida para obtener compuesto 11 como un aceite incoloro. La siguiente reacción se llevó a cabo sin purificación.

30 Al compuesto 11 descrito arriba se le añadió TBAF 1M en THF (0.439 ml, 0.439 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa saturada de KHSO₄ y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa de fase inversa (una solución acuosa que contenía carbonato de amonio 10 mM/acetronitrilo; gradiente 15-35%, 10 minutos) para obtener compuesto B-1 (3.3 mg, 0.007 mmol, 17%) como un sólido blanco.

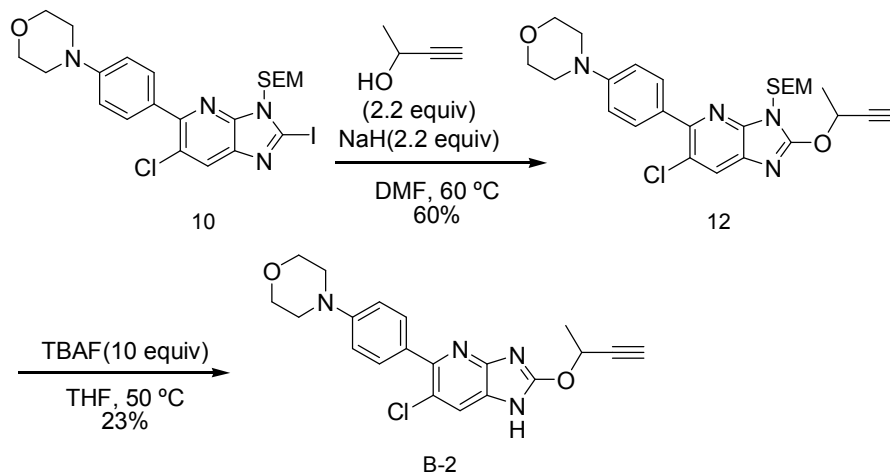
Compuesto B-1;

MS (ESI) $m/z = 450.9 (M+H)^+$.

LC/MS tiempo de retención = 1.74 min.

Método B

Ejemplo 5



5

A una suspensión de hidruro de sodio (60% en peso, 15.4 mg, 0.39 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se le añadió 3-butin-2-ol (30 μ L, 0.39 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma el compuesto 10 (100 mg, 0.18 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener compuesto 12 (54 mg, 60%) como una sustancia aceitosa amarilla.

10

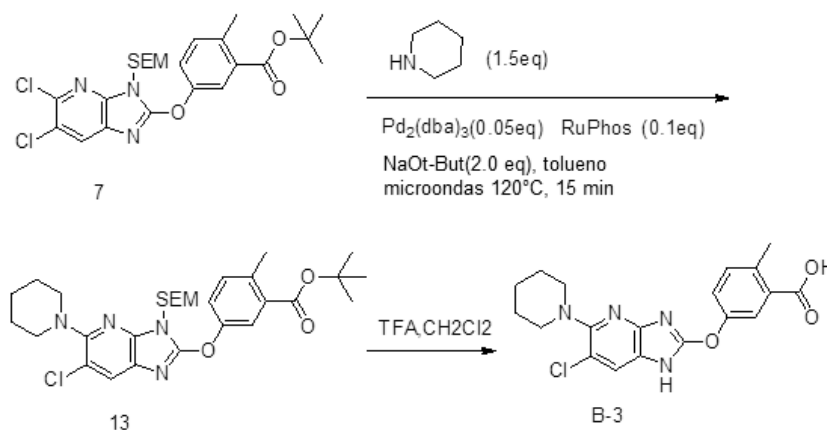
Al compuesto 12 (52 mg, 0.10 mmol) se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 1 mL, 1.0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. La solución de reacción se extrajo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener el compuesto B-2 (9 mg, 23%) como un sólido amarillo.

15

Compuesto B-2; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (m, 4H), 5.78 (qd, $J = 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 12.8 (s, 1H).

20

Ejemplo 6



A una solución del compuesto 7 (15.0 mg, 0.029 mmol) en tolueno anhidro (0.5 mL) se le añadieron piperidina (0.0042 ml, 0.043 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.3 mg, 0.0014 mmol), RuPhos (1.3 mg, 0.0028 mmol) y NaOtBu (5.5 mg, 0.057 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación en microondas a 120°C durante 15 minutos. La suspensión de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El

25

solvente se retiró bajo presión reducida para obtener compuesto 13 como un aceite incoloro. La siguiente reacción se llevó a cabo sin purificación.

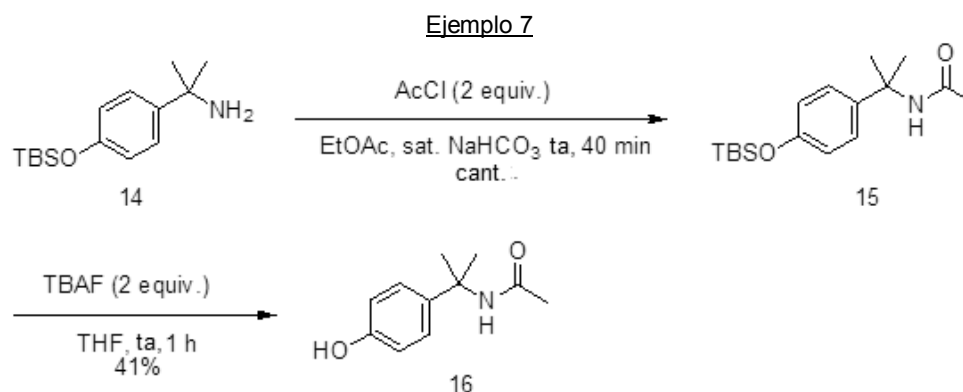
- 5 A una solución del compuesto 13 descrito arriba en cloruro de metileno (0.500 ml) se le añadió TFA (0.500 ml, 6.49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de líquidos preparativa de fase inversa (una solución acuosa que contenía carbonato de amonio 10 mM/acetronitrilo; gradiente 20-40%, 10 minutos) para obtener compuesto B-3 (2.0 mg, 0.005 mmol, 18%) como un sólido blanco.

Compuesto B-3;

MS (ESI) $m/z = 386.9 (M+H)^+$.

- 10 LC/MS tiempo de retención = 2.04 min.

Método B



El compuesto 14 se describe como compuesto 52 en J. Med. Chem. 1996, 39, 2795-2811.

- 15 A una solución del compuesto 14 (9 g, 33.9 mmol) en acetato de etilo (180 mL) se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (180 mL). A la mezcla de reacción se le añadió por goteo cloruro de acetilo (4.84 mL, 67.8 mmol) mientras se agitaba vigorosamente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos.

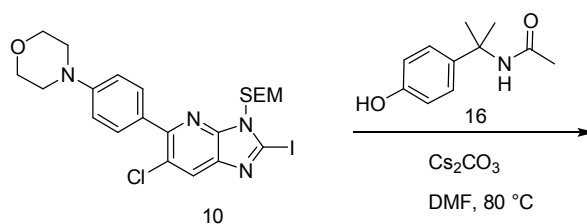
- 20 La solución de reacción se fraccionó, seguida por secado sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida para obtener compuesto 15 (11.7 g, cuant.) como un aceite amarillo pálido.

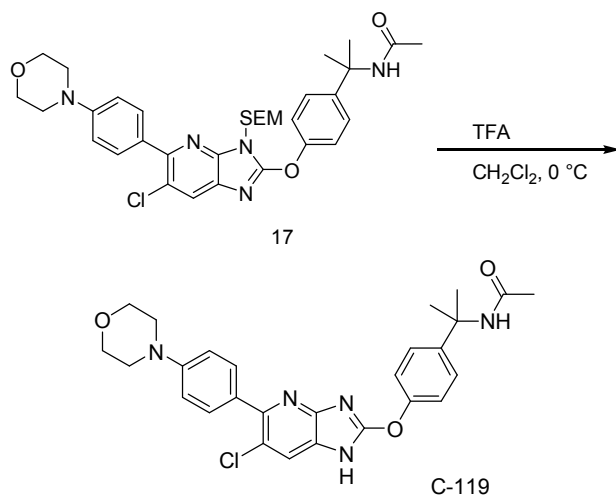
Compuesto 15; $^1\text{H-RMN (CDCl}_3)$ δ : 0.19 (6H, s), 0.98 (9H, s), 1.69 (6H, s), 1.95 (3H, s), 5.62 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 7.25 (3H, d, $J = 5.58$ Hz).

- 25 A una solución del compuesto 15 (9.26 g, 30.1 mmol) en THF (90 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (15.75 g, 60.2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se extrajo con HCl 1M y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo una vez con 200 mL de acetato de etilo y dos veces con 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se retiró bajo presión reducida. Al sólido resultante se le añadió hexano, seguido por filtración, y el residuo obtenido se lavó con hexano para obtener compuesto 16 (3.92 g, 41%) como un sólido blanco.

- 30 Compuesto 16; $^1\text{H-RMN (DMSO-d}_6)$ δ : 1.49 (6H, s), 1.79 (3H, s), 6.65 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 9.13 (1H, s).

Ejemplo 8





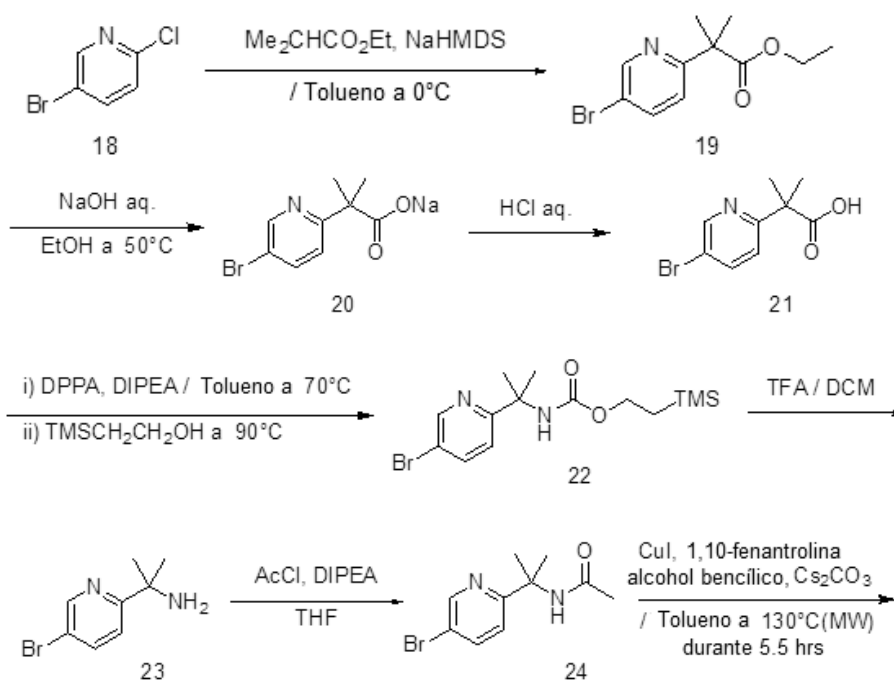
5 A una solución del compuesto 10 (1 g, 1.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadieron carbonato de cesio (0.856 g, 2.63 mmol) y compuesto 16 (0.406 g, 2.10 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice para obtener compuesto 17 (1.10 g, 99%).

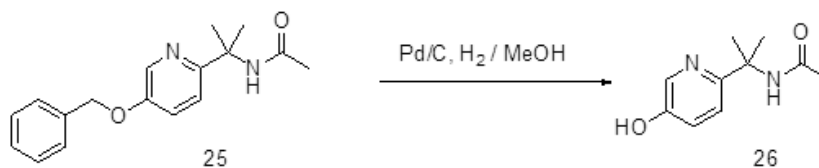
10 Compuesto 17; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0.09 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.64 (s, 4H), 1.85 (s, 3H), 3.25 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.74 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

15 A una solución del compuesto 17 (1 g, 1.75 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 54.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguida por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/hexano para obtener compuesto C-119 (0.78 g, 89%).

Compuesto C-119; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).

Ejemplo 9





5 A una solución de isobutirato de etilo (3.86 ml, 28.6 mmol) en tolueno (50 mL) se le añadió por goteo una solución 1.9 M de NaHMDS en tolueno (27.3 ml, 52.0 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Posteriormente, el compuesto 18 (5 g, 26.0 mmol), el cual permaneció en forma de polvo, se añadió a la misma, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante otras 5 horas. Se llevó a cabo el enfriamiento rápido con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo se purificó después dos veces mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para obtener compuesto 19 (6.18 g, 87%) como un aceite amarillo.

10 Compuesto 19; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.19 (t, J = 7.10 Hz, 3H), 1.59 (s, 6H), 4.14 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.11, 2.03 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.03 Hz, 1H).

15 A una solución del compuesto 19 (2.09 g, 7.68 mmol) en etanol (20 mL) se le añadió una solución acuosa de NaOH 2N (4.22 ml, 8.45 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida, y al residuo se le añadieron 20 ml de cloroforno y se suspendió. La suspensión obtenida se filtró para obtener compuesto 20 (1.81 g, 89%) como un sólido blanco.

La sal Na resultante 20 (1.81 g, 6.80 mmol) se disolvió en 15 ml de agua destilada, y se añadió después por goteo a la misma bajo enfriamiento con hielo una solución acuosa de HCl 2N (3.4 ml, 6.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido resultante se filtró, y el sólido obtenido se lavó tres veces con agua helada para obtener compuesto 21 (1.5 g, 90%).

20 Compuesto 21; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.65 (s, 6H), 7.37 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

25 A una solución del compuesto 21 (1.49 g, 6.10 mmol) en tolueno (15 ml) se le añadieron sucesivamente DPPA (1.44 ml, 6.71 mmol) y DIPEA (2.35 ml, 13.43 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y luego se calentó a 70°C y se agitó durante otras 1.5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y luego se añadió a la misma 2-trimetilsililetanol (8.75 ml, 61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y se añadieron a la misma 20 ml de agua destilada, seguidos por extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera y secando con sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:4) para obtener compuesto 22 (1.44 g, 66%) como un aceite incoloro.

30 Compuesto 22; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0.03 (s, 9H), 0.96 (t, J = 8.11 Hz, 2H), 1.68 (s, 6H), 4.10 (t, J = 8.11 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

35 A una solución del compuesto 22 (600 mg, 1.67 mmol) en DMC (3 ml) se le añadió TFA (3 ml, 38.9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El TFA se destiló mediante destilación azeotrópica con tolueno, y el residuo se diluyó después con agua destilada y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con cloroforno, seguida por secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en THF (3 ml), y se añadieron sucesivamente a la misma DIPEA (0.437 ml, 2.51 mmol) y AcCl (0.125 ml, 1.75 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. La solución de reacción se extrajo con agua destilada y acetato de etilo, seguida por lavado con salmuera y secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloroforno/metanol = 10:1) para obtener compuesto 24 (385 mg, 90%) como un sólido blanco.

40 Compuesto 24; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1.72 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.03 Hz, 1H).

45 A una solución del compuesto 24 (340 mg, 1.32 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadieron yoduro de cobre(I) (25.2 mg, 0.13 mmol), carbonato de cesio (646 mg, 1.98 mmol), alcohol bencílico (1.38 ml, 13.22 mmol) y 1,10-fenantrolina (48 mg, 0.26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 5.5 horas. Al líquido de reacción, se le añadió agua destilada, y se extrajo una capa acuosa con acetato de etilo, seguida por lavado con salmuera y secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:4, y cloroforno: metanol = 10:1 durante una segunda vez) para obtener compuesto 25 con una mezcla con aproximadamente 10% del compuesto 24 (376 mg, 100%).

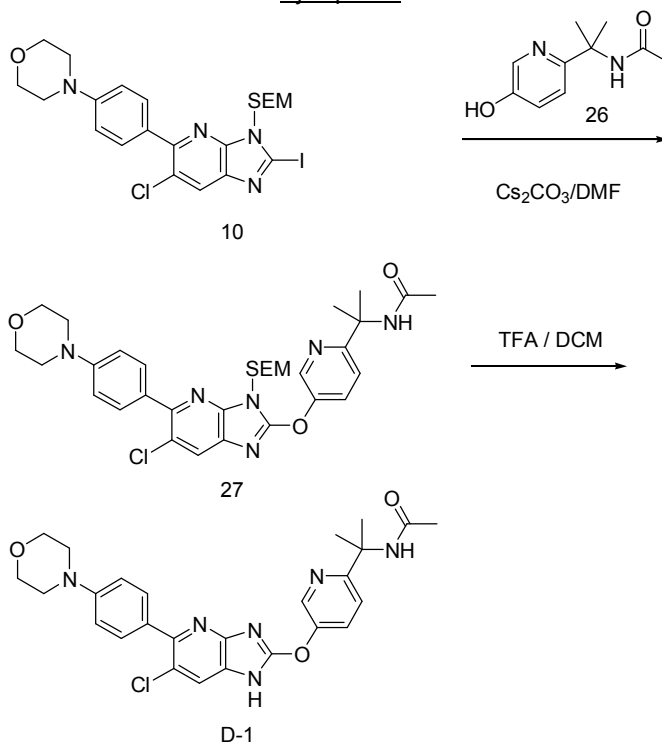
ES 2 573 412 T3

Compuesto 25; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.72 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.28-7.51 (m, 8H), 8.25 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H).

A una solución del compuesto 25 (376 mg, 1.32 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió 10% de Pd/C (50% húmedo) (281 mg, 0.132 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite, y el solvente se removió después bajo presión reducida para obtener un cristal crudo 26. El cristal se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

5

Ejemplo 10



A una solución del compuesto 10 (100 mg, 0.175 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron compuesto 26 (45 mg, 0.210 mmol (calculado tentativamente como 90% en peso)) y carbonato de cesio (74.2 mg, 0.228 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua destilada, seguida por extracción con acetato de etilo, lavando tres veces con agua destilada y una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener compuesto 27 (112 mg, 100%) como un amorfo incoloro.

10

Compuesto 27; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (s, 9H), 0.99 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 3.80 (t, $J = 8.11$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 5.67 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 9.12$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.63 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H).

15

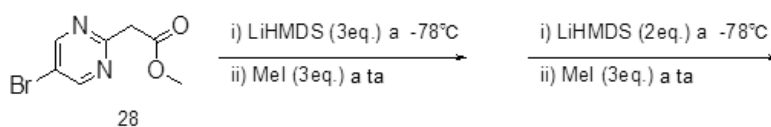
A una solución del compuesto 27 (110 mg, 0.173 mmol) en DCM (0.5 ml) se le añadió TFA (0.5 ml, 6.49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadió a la misma metanol (0.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. El TFA se retiró mediante destilación azeotrópica con tolueno. El residuo obtenido se neutralizó con NaOH acuoso 2N, seguido por extracción dos veces con acetato de etilo, lavando con salmuera y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) y se cristalizó con cloroformo/hexano para obtener compuesto D-1 (53 mg, 61%) como un sólido blanco.

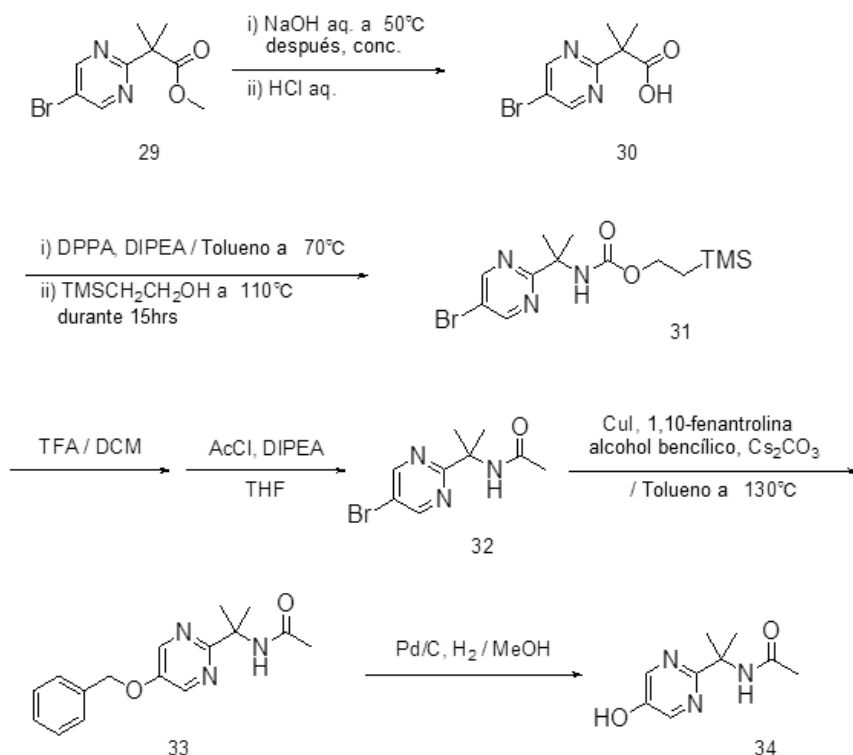
20

Compuesto D-1; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 3.76 (t, $J = 4.82$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.62$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.62, 3.04$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 3.04$ Hz, 1H), 13.35 (s, 1H).

25

Ejemplo 11





El compuesto 28 se describe como compuesto 23a en Tetrahedron 65 (2009) 757-764.

5 A una solución del compuesto 28 (3.7 g, 16.0 mmol) en THF (40 ml) se le añadió por goteo una solución 1M de LiHMDS en THF (48 ml, 48.0 mmol) a -60°C , y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma Mel (3.0 ml, 48.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -60°C de nuevo, y se añadió después por goteo a la misma una solución 1M de LiHMDS en THF (32 ml, 32.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a la misma Mel (3.0 ml, 48.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , y el enfriamiento rápido se llevó a cabo con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguida por extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener compuesto 29 (3.85 g, 93%) como un aceite amarillo.

Compuesto 29; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.63 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 8.73 (s, 2H).

15 A una solución del compuesto 29 (3.8 g, 14.67 mmol) en MeOH (40 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH 2N (8.07 ml, 16.13 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C . Después de 3 horas, se añadió a la misma una solución acuosa 2N de NaOH (1.5 ml, 3.0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida hasta la sequedad, y el sólido resultante se disolvió en 20 ml de agua destilada. La solución obtenida se ajustó a pH = 5, con una solución acuosa 2 N de HCl bajo enfriamiento con hielo. El sólido resultante se filtró, y el sólido obtenido se lavó tres veces con agua para obtener compuesto 30 (3.35 g, 93%) como un sólido blanco.

Compuesto 30; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 1.51 (s, 6H), 8.97 (s, 2H), 12.45 (s, 1H).

25 A una suspensión del compuesto 30 (2 g, 8.16 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadieron DIPEA (3.14 ml, 17.95 mmol) y DPPA (1.93 ml, 8.98 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, y luego se calentó a 70°C y se agitó durante otros 90 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y luego se añadió a la misma 2-trimetilsililetanol (11.7 ml, 82 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 40 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 x 2) para obtener compuesto 31 (1.95 g, 66%) como un aceite incoloro.

30 Compuesto 31; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0.03 (s, 9H), 0.97 (t, J = 8.62 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 4.11 (t, J = 8.62 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 8.75 (s, 2H).

A una solución del compuesto 31 (800 mg, 2.22 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (4 ml, 51.9 mmol), y la mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El TFA se retiró mediante destilación azeotrópica con tolueno, y el residuo se diluyó después con agua destilada y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo tres veces con cloroformo, seguida por secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en THF (4 ml), y se añadieron sucesivamente a la misma DIPEA (0.437 ml, 2.51 mmol) y AcCl (0.125 ml, 1.75 mmol) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. La solución de reacción se extrajo con agua destilada y acetato de etilo, seguida por lavado con salmuera y secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloroformo/metanol = 10:1) para obtener compuesto 32 (488 mg, 85%) como un sólido blanco.

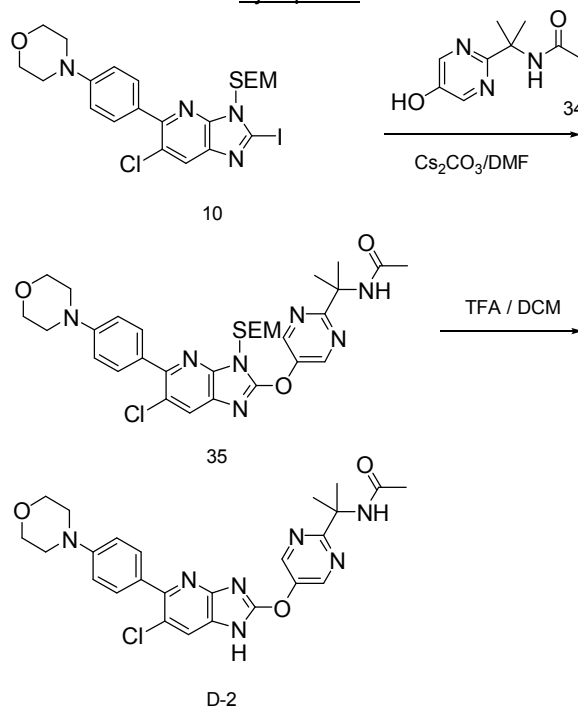
10 Compuesto 32; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 8.75 (s, 2H).

A una solución del compuesto 32 (450 mg, 1.74 mmol) en tolueno (7.5 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (33.2 mg, 0.17 mmol), carbonato de cesio (852 mg, 2.62 mmol), alcohol bencílico (0.90 ml, 8.72 mmol) y 1,10-fenantrolina (63 mg, 0.35 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 2.5 horas. A la solución de reacción, se le añadió agua destilada, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, seguida por lavado con salmuera y secada sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:10, y cloroformo:metanol = 10:1 durante una segunda vez) para obtener compuesto 33 como una mezcla con aproximadamente 10% de compuesto 32 (448 mg, 81%).

Compuesto 33; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1.76 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 5H), 8.43 (s, 2H).

20 A una solución del compuesto 33 (440 mg, 1.54 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió 10% de Pd/C (50% húmedo) (328 mg, 0.154 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró con Celite, y el solvente se retiró después bajo presión reducida para obtener un cristal crudo 34. El cristal se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 12



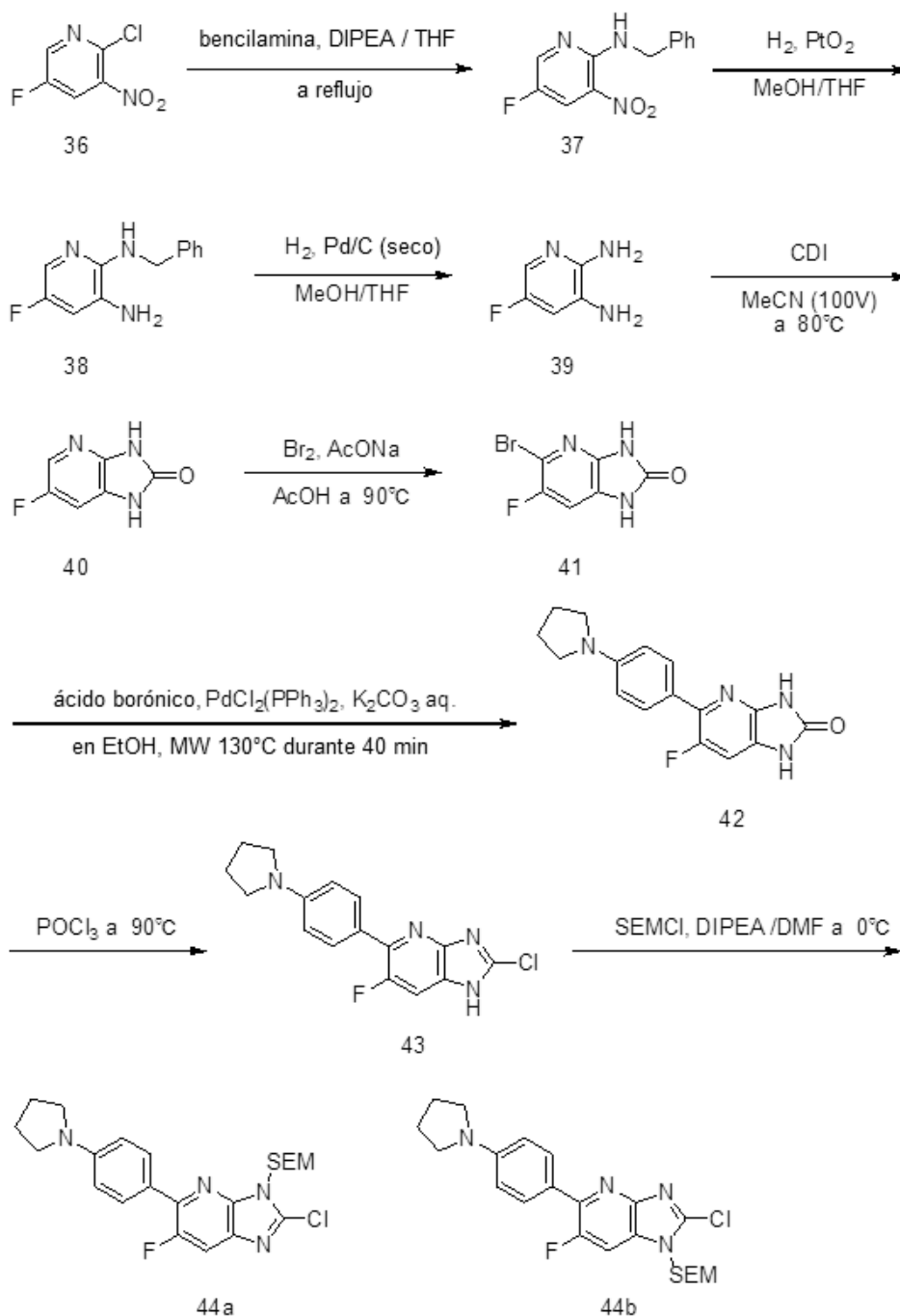
25 A una solución del compuesto 10 (100 mg, 0.175 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron compuesto 34 (51 mg, 0.210 mmol (calculado tentativamente como 80% en peso)) y carbonato de cesio (74.2 mg, 0.228 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 30 minutos. El compuesto 34 (51 mg, 0.210 mmol (calculado tentativamente como 80% en peso)) se añadió al mismo, y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante otros 20 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua destilada, seguida por extracción con acetato de etilo, lavando tres veces con agua destilada y una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para obtener compuesto 35 (75 mg, 67%) como un amorfo amarillo.

35 Compuesto 35; $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : -0.03 (s, 9H), 0.98 (t, J = 8.36 Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 3.26 (t, J = 4.82 Hz,

4H), 3.79 (t, J = 8.36 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 5.68 (s, 2H), 6.99 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.94 (s, 2H).

- 5 A una solución del compuesto 35 (70 mg, 0.110 mmol) en DCM (0.5 ml) se le añadió TFA (0.5 ml, 6.49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente se añadió a la misma metanol (0.5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Se retiró TFA mediante destilación azeotrópica con tolueno. El residuo obtenido se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción tres veces con cloroformo, lavando con salmuera y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) y se cristalizó con cloroformo/hexano para obtener compuesto D-2 (39 mg, 70%) como un sólido blanco.
- 10 Compuesto D-2; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1.61 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 13.42 (s, 1H).

Ejemplo 13



5 A una solución de 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina 36 (1.378 g, 7.81 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron sucesivamente DIPEA (4.09 ml, 23.42 mmol) y bencilamina (1.71 ml, 15.61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo calentamiento a reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y se añadieron 20 ml de agua destilada a la misma, seguidos por extracción tres veces con 20 ml de acetato de etilo y secados sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para obtener compuesto 37 como una mezcla con bencilamina.

10 El residuo concentrado después de la purificación se disolvió en un solvente mixto de metanol (10 ml) y THF (10 ml), y óxido de platino (177 mg, 0.781 mmol) se añadió al mismo, y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante una hora. La solución de reacción se filtró con Celite, y el solvente se retiró bajo presión reducida, seguido por purificación mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para obtener compuesto 38 (1.52 g, 90%) como un sólido café.

Compuesto 37; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 4.78 (d, J = 6.08 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.41 (dd, J = 8.36, 2.79 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.79 Hz, 1H), 8.90 (t, J = 6.08 Hz, 1H).

15 Compuesto 38; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 4.51 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.02 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 10.65, 2.53 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 6H).

20 A una solución mezclada de MeOH (10 ml) y THF (10 ml) que contenía compuesto 38 (1.46 g, 6.72 mmol) se le añadió 5% de Pd/C (715 mg, 0.336 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y luego se añadió a la misma 2-trimetilsililetanol (8.75 ml, 61 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 10 horas. La solución de reacción se filtró con Celite, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo obtenido se suspendió con cloroformo, y la suspensión se filtró para obtener compuesto 39 (800 mg, 94%) como un sólido blanco.

Compuesto 39; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 5.04 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.57 (dd, J = 10.65, 2.53 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.53 Hz, 1H).

25 A una solución del compuesto 39 (795 mg, 6.25 mmol) en MeCN (70 ml) se le añadió CDI (1.52 g, 9.38 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y el solvente se retiró bajo presión reducida, seguido por la adición de 50 ml de cloroformo. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se filtró un sólido para obtener compuesto 40 (738 mg, 77%) como un sólido blanco.

Compuesto 40; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.24 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1.0H), 7.84 (t, J = 2.28 Hz, 1.0H), 11.04 (s a, 1.0H), 11.40 (s a, 1.0H).

30 A una solución del compuesto 40 (730 mg, 4.77 mmol) en ácido acético (20 ml) se le añadieron acetato de sodio (782 mg, 9.54 mmol) y bromo (990 mg, 6.20 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y después se añadieron a la misma 20 ml de agua destilada. La mezcla se agitó durante una hora, y el sólido resultante se filtró para obtener compuesto 41 (810 mg, 73%) como un sólido café.

35 Compuesto 41; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 7.43 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 11.23 (s, 1H), 11.65 (s, 1H).

40 A una solución del compuesto 41 (400 mg, 1.72 mmol) en etanol (3 ml) se le añadieron 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)pirrolidina (565 mg, 2.07 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (85 mg, 0.121 mmol) y 2M K₂CO₃ ac. (2.15 ml, 4.31 mmol), y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 130°C durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó en acetato de etilo (300 ml), y la mezcla se agitó después a 40°C durante una hora. La materia insoluble se filtró con Celite, seguida por lavado con salmuera y secado sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se agitó en un solvente mixto de acetato de etilo (10 ml) y cloroformo (10 ml) durante 30 minutos, y luego se filtró para obtener compuesto 42 (225 mg, 44%) como un sólido café.

Compuesto 42; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1.97 (t, J = 6.34 Hz, 4H), 3.28 (t, J = 6.34 Hz, 4H), 6.61 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 11.66 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 10.94 (s, 1H), 11.33 (s, 1H).

45 A una suspensión del compuesto 42 (130 mg, 0.436 mmol) en oxiclورو de fósforo (2.5 ml, 26.9 mmol) se agitó a 100°C durante 3 horas. La suspensión se dejó enfriar a la temperatura ambiente, y se añadieron después a la misma cloruro de tetrametilamonio (47.8 mg, 0.436 mmol) y oxiclورو de fósforo (1 ml, 10.76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 7 horas. El enfriamiento rápido se llevó a cabo con metanol bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se diluyó con agua destilada y se neutralizó con una solución acuosa 2N de NaOH, seguida por extracción tres veces con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1) para obtener compuesto 43 (42 mg, 30%) como un sólido café.

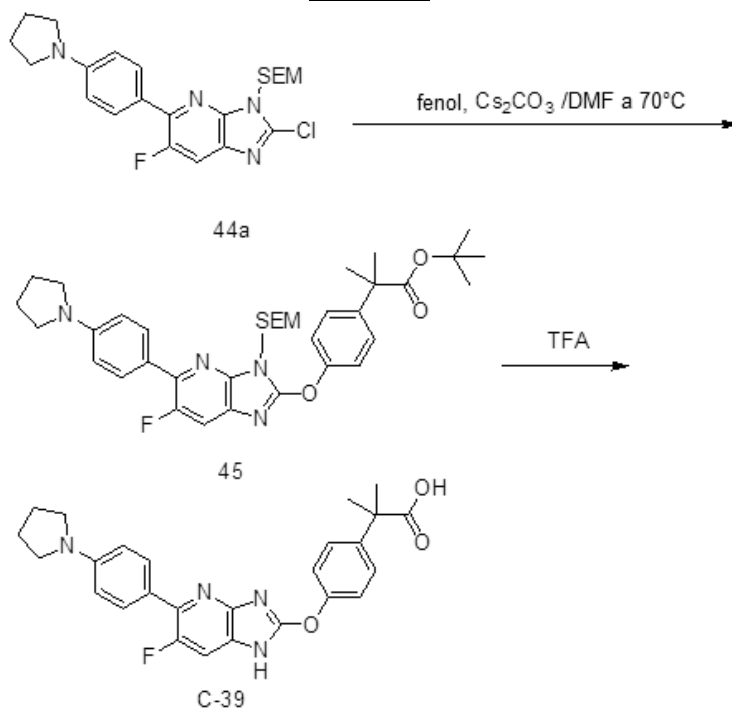
50 Compuesto 43; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 1.96-2.01 (m, 4H), 3.28-3.33 (m, 4H), 6.65 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.96 (s a, 1H), 13.96 (s, 1H).

- 5 A una solución del compuesto 43 (40 mg, 0.126 mmol) en DMF (0.4 ml) se le añadieron DIPEA (28.7 μ l, 0.164 mmol) y SEMCl (24 μ l, 0.133 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de agua destilada, seguida por extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para obtener compuesto 44a (31.2 mg, 55%) y 44b (9.2 mg, 16%) como un aceite amarillo y un sólido amarillo, respectivamente.

Compuesto 44a; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : -0.12 (s, 9H), 0.90 (t, J = 7.86 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 6.59 Hz, 4H), 3.27-3.33 (m, 4H), 3.68 (t, J = 7.86 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 6.65 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 9.12, 1.52 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 12.17 Hz, 1H).

- 10 Compuesto 44b; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : -0.07 (s, 9H), 0.86 (t, J = 8.11 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 6.59 Hz, 4H), 3.29-3.33 (m, 4H), 3.60 (t, J = 8.11 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 6.66 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 11.15 Hz, 1H).

Ejemplo 14



- 15 A una solución del compuesto 44a (30 mg, 0.067 mmol) en DMF (600 μ l) se le añadieron carbonato de cesio (33 mg, 0.101 mmol) y 2-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de *ter*-butilo (21 mg, 0.087 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con 1 ml de agua destilada, seguida por extracción con acetato de etilo, lavando con salmuera y secando sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para obtener compuesto 45 (36 mg, 82%) como un sólido blanco.
- 20

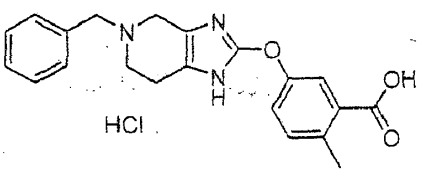
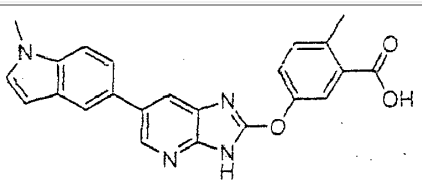
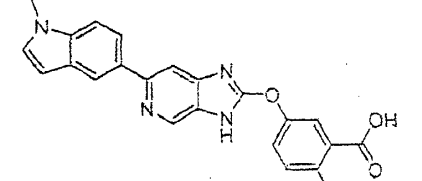
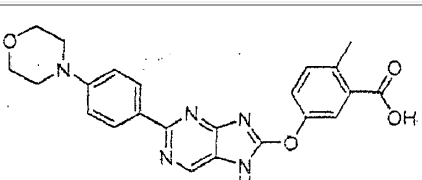
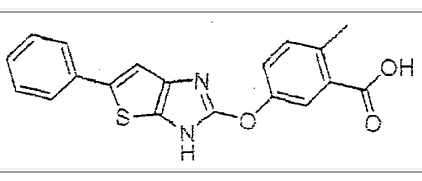
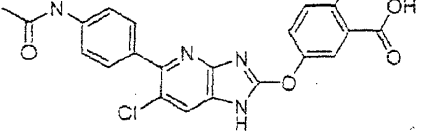
Compuesto 45; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : -0.10 (s, 9H), 0.93 (t, J = 8.11 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.49 (s, 6H), 1.99 (t, J = 6.34 Hz, 4H), 3.28-3.33 (m, 4H), 3.76 (t, J = 8.11 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.65 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.37-7.46 (m, 4H), 7.79-7.86 (m, 3H).

- 25 A una solución del compuesto 45 (34 mg, 0.053 mmol) en DCM (600 μ l) se le añadió TFA (600 μ l, 7.79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con agua destilada (1 ml). La mezcla se ajustó a pH = 5 con solución acuosa 2N de NaOH, seguida por extracción tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo concentrado, se le añadieron 15 ml de acetato de etilo, y el residuo sólido resultante se filtró para obtener compuesto C-39 (18 mg, 74%) como un sólido amarillo.

- 30 Compuesto C-39; $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.98 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 3.29 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 6.63 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 12.17 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 12.43 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

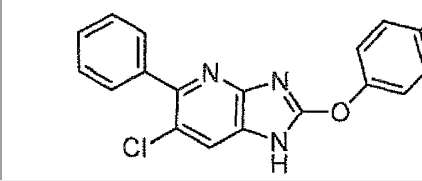
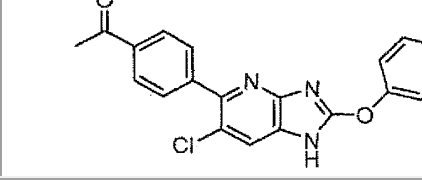
Los compuestos mostrados abajo se sintetizaron de la misma manera. Los resultados de medición de RMN o LC/MS de cada compuesto fueron mostrados.

Tabla 1

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
*B-4		(DMSO- d_6) δ : 2.49 (s, 3H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 4.41-4.50 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.47-7.48 (m, 3H), 7.59-7.60 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 2H), 11.26 (s, 1H).			
B-5		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36-7.56 (m, 5H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.75 (s, 1H), 13.10 (s, 1H).			
B-6		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.81-7.86 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.99 (s, 2H).			
B-7		(DMSO- d_6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.76 (s, 1H), 13.21 (s, 2H).			
*B-8		(DMSO- d_6) δ : 2.52 (s, 3H), 7.26 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.10 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 12.72 (s, 1H), 13.06 (s, 1H).			
B-9			1.56	436.9	B

* No comprendido en la definición de las reivindicaciones

Tabla 2

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-10		1.98	380.18	A
B-11		1.85	422.21	A

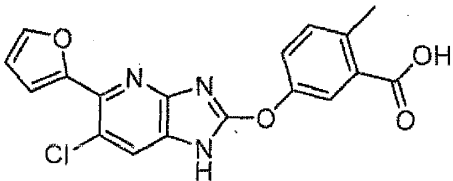
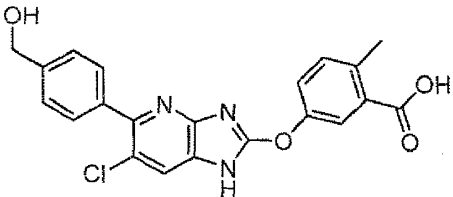
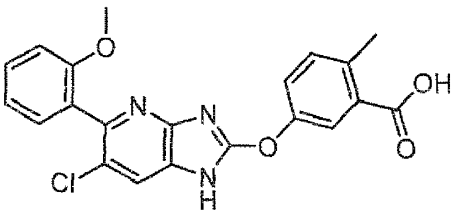
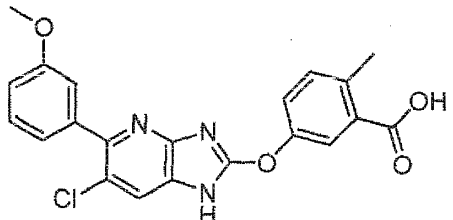
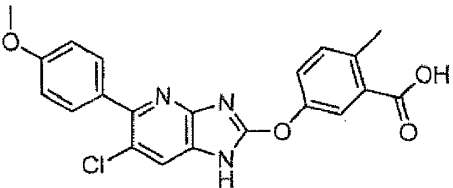
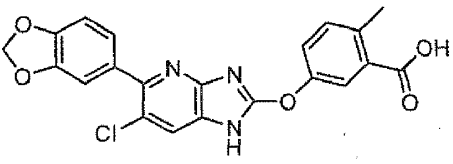
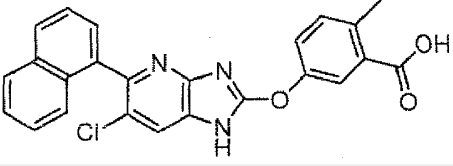
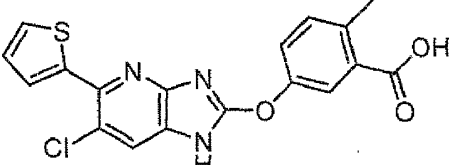
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-12		1.8	370.17	A
B-13		1.56	410.21	A
B-14		1.88	410.2	A
B-15		1.98	410.2	A

Tabla 3

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-16		1.97	410.2	A
B-17		1.91	424.18	A
B-18		2.16	430.21	A
B-19		2.06	386.15	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-20		1.97	386.15	A
B-21		2.28	448.17	A

Tabla 4

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-22		(DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s,3H), 7.38-7.44(m,2H), 7.49-7.57 (m,3H), 7.74-7.80 (m,6H), 7.85 (s,1H), 8.02(s, 1H), 13.13 (s a, 1H)	2.45	456.21	A
B-23			2.36	464.18	A
B-24			1.6	410.21	A
B-25			1.82	440.22	A
B-26			1.74	423.23	A
B-27			1.92	405.2	A

Tabla 5

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-28		2.27	472.22	A
B-29		1.96	422.19	A
B-30		1.92	438.2	A
B-31		1.27	431.2	A
B-32		2.6	470.23	A
B-33		1.59	493.24	A

Tabla 6

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-34		2.59	440.15	A
B-35		1.54	423.24	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-36		2.14	384.21	A
B-37		1.98	451.23	A
B-38		1.61	396.2	A
B-39		1.56	420.2	A

Tabla 7

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-40		1.66	396.19	A
B-41		1.95	528.23	A
B-42		1.21	536.26	A
B-43		1.85	419.19	A
B-44		1.92	422.18	A

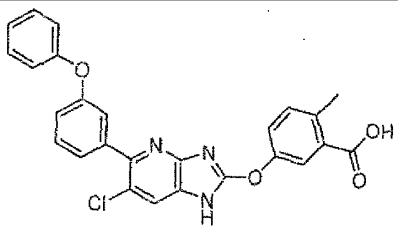
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-45		2.43	472.19	A

Tabla 8

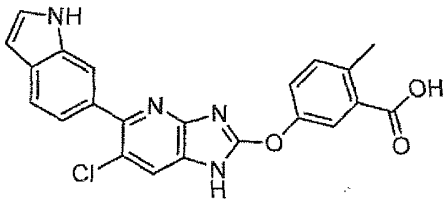
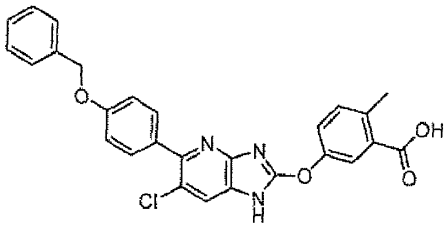
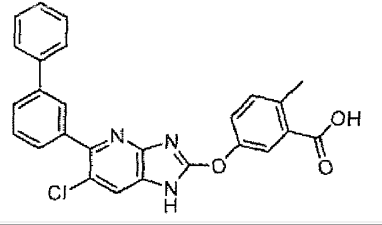
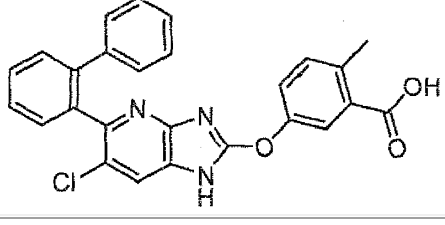
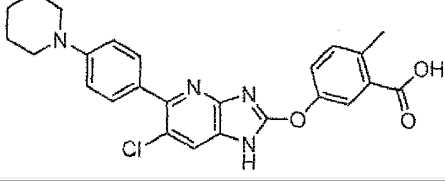
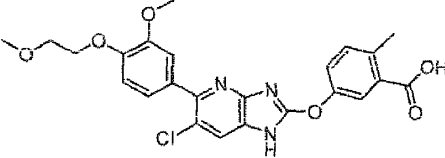
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-46		1.91	419.18	A
B-47		2.43	486.2	A
B-48		2.42	456.19	A
B-49		2.24	456.2	A
B-50		1.59	463.25	A
B-51		1.84	484.21	A

Tabla 9

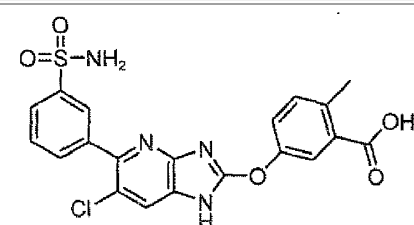
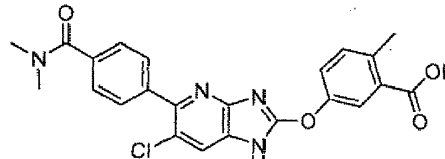
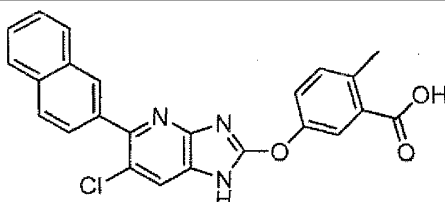
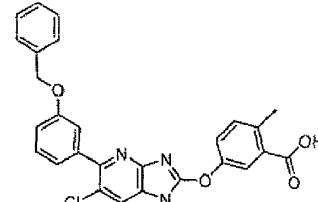
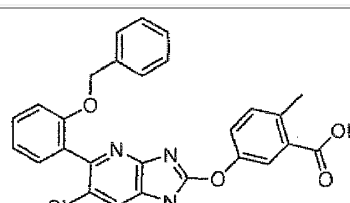
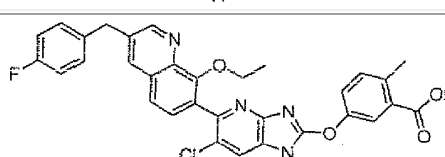
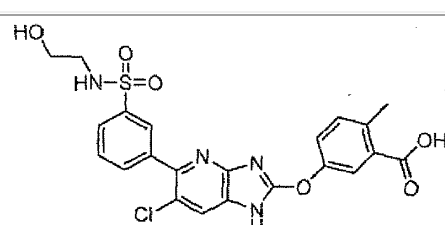
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-52		1.55	459.14	A
B-53		1.61	451.2	A
B-54		2.29	430.19	A
B-55		2.41	486.2	A
B-56		2.26	486.21	A
B-57		2.17	583.27	A

Tabla 10

No.	Estructura	tiempo de retención	Mass (M+N)	método
B-58		1.56	503.15	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Mass (M+N)	método
B-59		1.93	426.25	A
B-60		1.61	420.19	A
B-61		2.26	477.19	A
B-62		131	478.26	A
B-63		1.35	466.21	A

Tabla 11

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-64		(DMSO- d_6) δ : 2.54 (s, 3H), 3.17 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 13.08 (s a, 1H), 13.31 (s a, 1H).			
B-65			2.17	464.19	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-66			2.06	395.15	A
B-67			2.61	477.2	A
B-68			2.09	493.21	A
B-69			2.33	401.2	A

Tabla 12

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-70		2.07	409.16	A
B-71		1.03	402.21	A
B-72		1.88	492.16	A

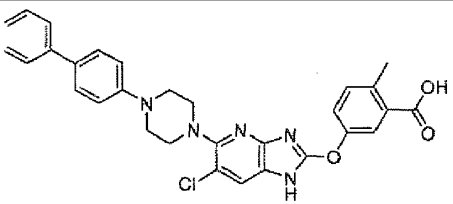
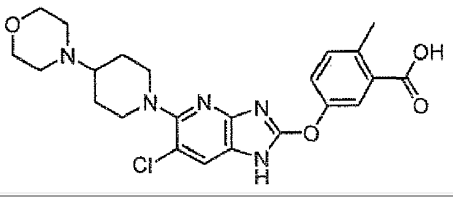
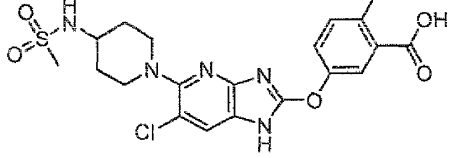
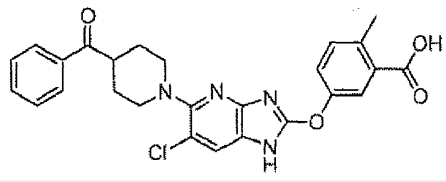
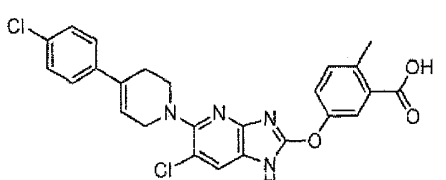
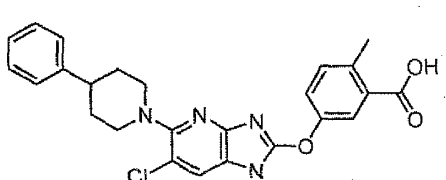
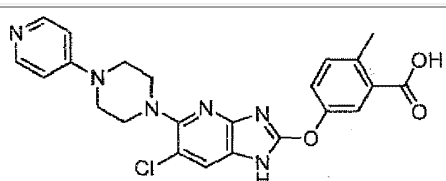
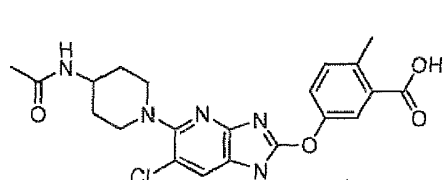
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-73		2.71	540.23	A
B-74		1.11	472.22	A
B-75		1.55	480.14	A

Tabla 13

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-76			2.26	491.19	A
B-77			2.69	495.13	A
B-78			2.54	463.19	A
B-79			1.27	465.18	A
B-80			1.42	444.18	A

ES 2 573 412 T3

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-81		(DMSO-d ₆) (δ : 2.43 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 13.04 (s a, 2H).			

Tabla 14

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-82		2.42	436.16	A
B-83		2.45	472.22	A
B-84		1.68	431.2	A
B-85		1.51	431.2	A
B-86		1.42	423.19	A
B-87		1.18	381.18	A

Tabla 15

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-88		1.11	382.19	A
B-89		2.22	541.23	A
B-90		1.39	467.18	A
B-91		1.78	559.19	A
B-92		2.27	484.17	A
B-93		1.49	384.17	A

Tabla 16

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-94		1.19	479.24	A
B-95		1.67	421.18	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-96		2.45	497.17	A
B-97		2.59	556.22	A
B-98		2.64	554.22	A
B-99		2.45	449.18	A

Tabla 17

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-100		2.49	499.18	A
B-101		1.7	451.17	A
B-102		1.52	408.18	A
B-103		2.5	483.2	A

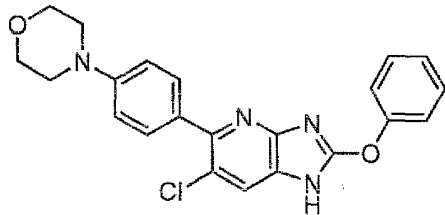
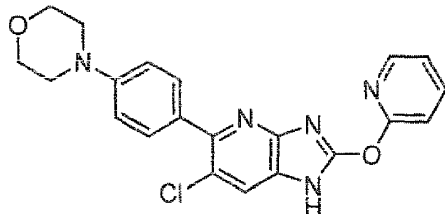
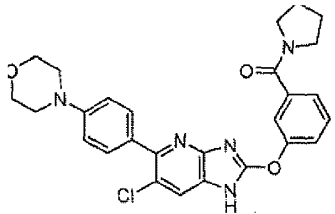
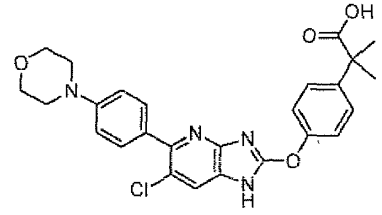
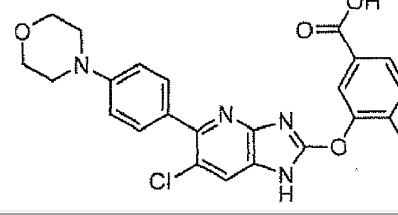
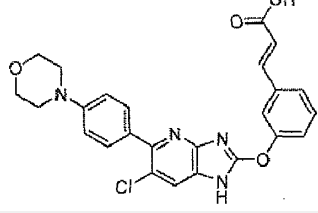
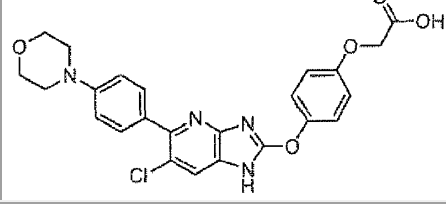
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-104		1.99	407.21	A
B-105		1.82	408.18	A

Tabla 18

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-106			1.8	504.26	A
B-107		(DMSO-d6) δ : 1.51 (s, 6H), 3.19 (t, J=4.0 Hz, 4H), 3.76 (t, J=4.0Hz, 4H), 7.02(d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.86 (s, 1H),	1.95	493.21	A
B-108			1.79	465.2	A
B-109			1.81	477.19	A
B-110			1.66	481.18	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-111			216	552.25	A

Tabla 19

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-112		2.24	463.15	A
B-113		1.73	500.19	A
B.114		2.11	552.24	A
B-115		2.26	566.26	A
B-116		1.44	408.2	A
B-117		1.19	436.22	A

Tabla 20

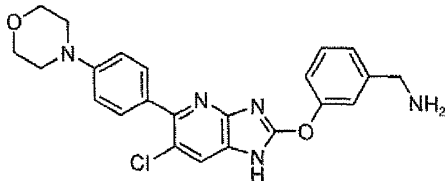
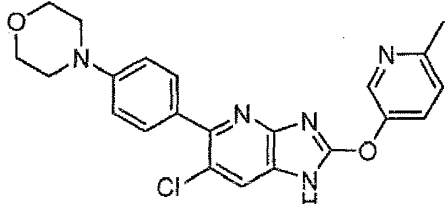
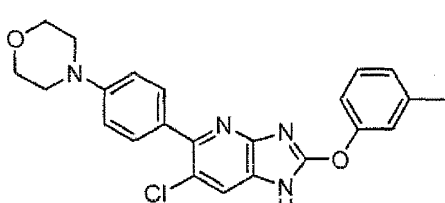
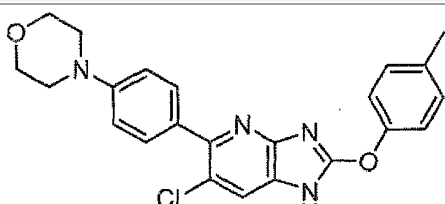
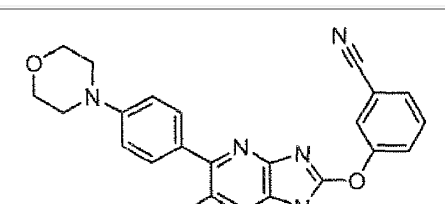
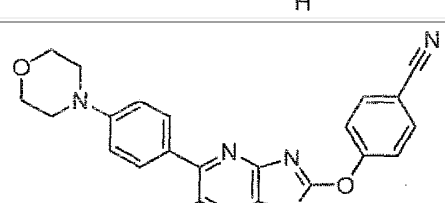
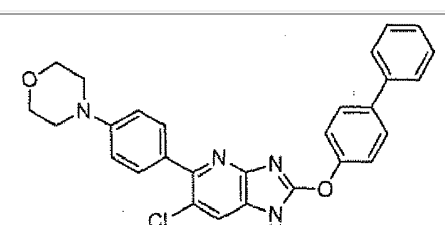
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-118		1.21	436.22	A
B-119		1.48	422.22	A
B-120		2.15	421.21	A
B-121		2.16	421.22	A
B-122		1.95	432.19	A
B-123		1.95	432.19	A

Tabla 21

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-124		2.5	483.21	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-125		2.31	513.24	A
B-126		1.49	452.17	A
B-127		1.65	437.18	A
B-128		2.22	475.15	A
B-129		2.28	457.17	A

Tabla 22

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-130		1.67	481.15	A
B-131		1.61	437.2	A

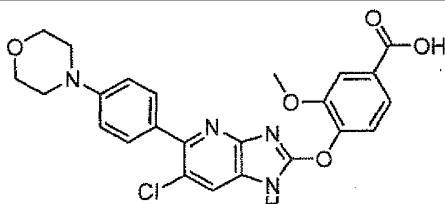
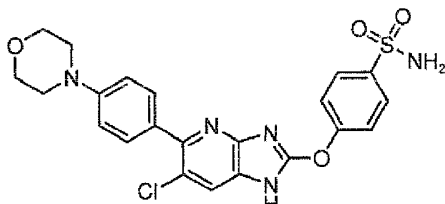
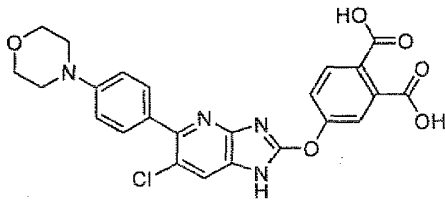
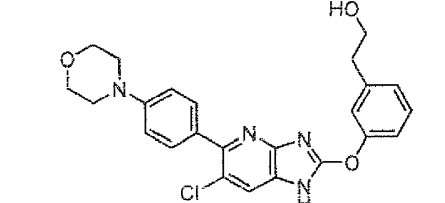
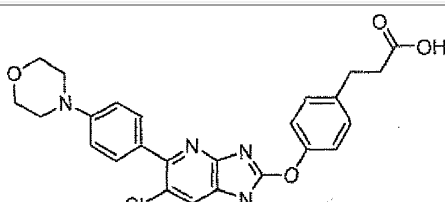
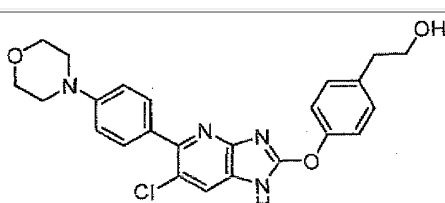
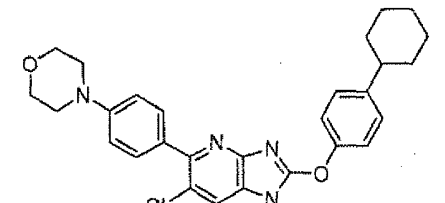
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-132		1.7	481.15	A
B-133		1.62	486.12	A
8-134		1.54	495.13	A
B-135		1.71	451.2	A

Tabla 23

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-136		1.78	479.17	A
B-137		1.69	451.2	A
B-138		2.89	489.25	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-139		2.51	461.21	A
B-140		2.51	513.21	A
B-141		1.69	476.18	A

Tabla 24

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-142		1.5	452.15	A
B-143		1.63	429.13	A
B-144		1.67	464.18	A
B-145		2.04	450.22	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-146		2.15	431.18	A
B-147		2.3	465.21	A

Tabla 25

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-148			2.7	463.22	A
*B-149		(DMSO-d6) δ : 2.53 (s, 3H), 7.35-7.50 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.67-7.77 (m, 7H), 12.76 (s, 1H), 13.07 (s a, 1H).			
*B-150		(DMSO-d6) δ : 2.51 (s, 3H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.54 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 3H), 12.83 (s a, 1H).			
*B-151		(DMSO-d6) δ : 3.58 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.11 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.11 Hz, 2H).			
*B-152		(DMSO-d6) δ : 4.02 (d, J = 6.59 Hz 2H), 7.39 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6D Hz, 2H), 7.72-8.02 (m, 7H), 12.80-13.21 (m, 2H)			
B-153		(DMSO-d6) δ : 1.89-2.04 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.19-3.44 (m, 4H), 6.58-6.63 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).			

* No comprendido en la definición de las reivindicaciones

Tabla 26

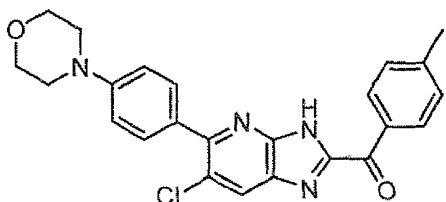
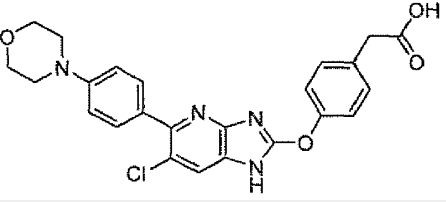
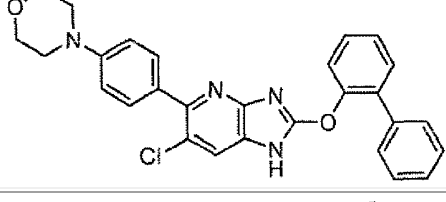
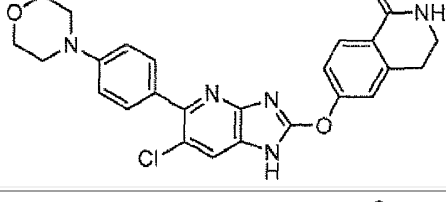
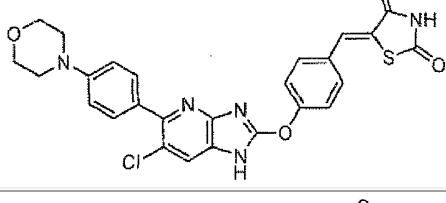
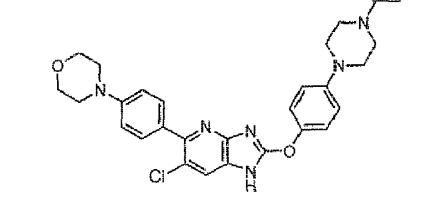
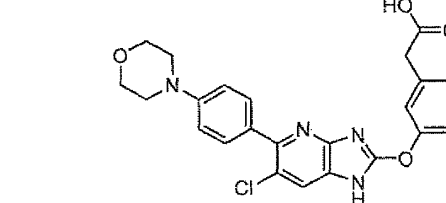
No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-154		(DMSO- d_6) δ : 2.45 (s, 3H), 3.23 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.06 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 8.48 (s a, 3H), 14.20 (s a, 1H).			
B-155			1.69	465.2	A
B-156			2.34	483.2	A
B-157			1.59	476.19	A
B-158			1.98	534.17	A
B-159			1.69	533.27	A

Tabla 27

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-160		1.71	465.2	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-161		1.95	532.23	A
B-162		1.33	493.19	A
B-163		2.33	435.2	A
B-164		2.19	466.17	A
B-165		2.48	513.22	A

Tabla 28

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-166		2.34	457.17	A
B-167		2.35	435.21	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-168		1.58	465.17	A
B-169		2.35	498.21	A
B-170		2.36	498.21	A
B-171		1.63	476-18	A

Tabla 29

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-172			1.51	436.19	A
*B-173		(DMSO-d6) δ : 2.27 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 5.89 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 13.21 (s, 1H).			
*B-174		(DMSO-d6) δ : 2.37 (s, 3.0H), 3.21 (t, J = 4.56 Hz, 4.0H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4.0H), 7.04 (d, J = 9.12 Hz, 2.0H), 7.36 (d, J = 8.11 Hz, 2.0H), 7.54 (d, J = 8.11 Hz, 2.0H), 7.60 (d, J = 9.12 Hz, 2.0H), 8.35 (s, 1.0H), 14.28 (s, 1.0H).			

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-175			1.98	398.12	A
B-176			1.27	506.26	A
B-177			1.54	409.18	A

* No comprendido en la definición de las reivindicaciones

Tabla 30

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-178		1.9	460.18	A
B-179		1.59	426.17	A
B-180		2.06	502.17	A
B-181		2.39	504.17	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-182		1.62	414.12	A
B-183		2.03	428.14	A

Tabla 31

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-184		2.44	474.16	A
B-185		2.6	514.21	A
B-186		2.49	500.19	A
B-187		2.68	514.22	A
B-188		2.67	506.19	A

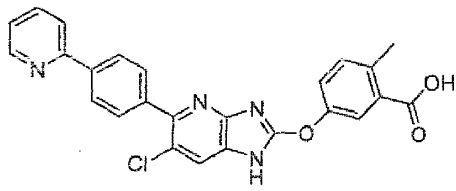
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
B-189		1.66	457.17	A

Tabla 32

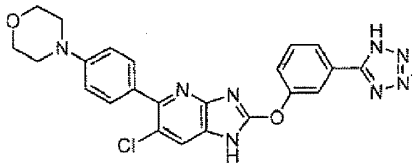
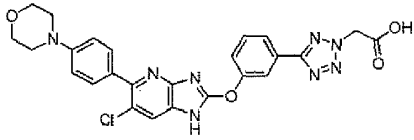
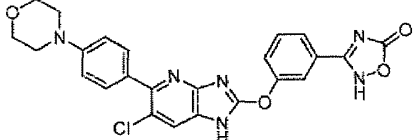
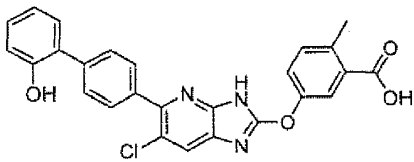
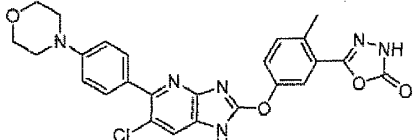
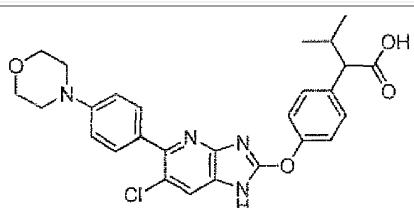
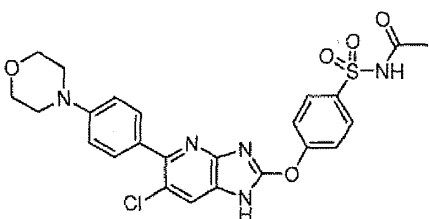
No.	Estructura	RMN(δ)
C-1		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.53-7.77 (m, 4H), 7.95-8.13 (m, 3H), 13.39 (s, 1H).
C-2		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 5.31 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.52 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.11 Hz, 1H), 7.95-8.05 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).
C-3		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 3.20 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.68-7.79 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H).
C-4		(DMSO-d6) δ : 2.56 (s, 3H), 6.91 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.60, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.60, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.6 (s, 1H).
C-5		1H-NMR(DMSO-d6) δ : 2.57 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.77 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 12.71 (s, 1H).
C-6		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.69 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.02 (d, J=8.0Hz, 3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 4.05-4.11 (m, 1H), 7.02(d, J=8.6Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (s, 1H).

Tabla 33

No.	Estructura	RMN(δ)
C-7		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.67 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H).

No.	Estructura	RMN(δ)
C-8		(DMSO-d6) δ : 1.84 (tt, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.84 (s, 4H), 6.44-6.48 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.80-7.92 (m, 2H).
C-9		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 2.46 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.31 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.31 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).
C-10		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 2.37 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 13.23 (s, 1H).
C-11		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.96-2.00 (m, 4H), 3.27-3.21 (m, 4H), 6.60 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.84 (s, 1H)
C-12		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 2.39 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.30-7.48 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

Tabla 34

No.	Estructura	RMN(δ)
C-13		(DMSO-d6) δ : 2.55 (s, 3H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 3H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.11 Hz, 2H).
C-14		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 6.71 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 9.80 (s, 1H),
C-15		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).

No.	Estructura	RMN(δ)
C-16		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.55 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.00 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.39-7.55 (m, 4H), 7.80 (d, J = 3.04 Hz, 1H).
C-17		(DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.07 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H).
C-18		(DMSO-d ₆) δ : 2.54 (s, 3H), 4.06-4.13 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).

Tabla 35

No.	Estructura	RMN(δ)
C-19		(DMSO-d ₆) δ : 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.91 (s, 1H).
C-20		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.20 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.69-7.83 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).
C-21		(DMSO-d ₆) δ : 1.23 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).
C-22		1H-NMR(DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s, 3H), 7.44(d, J=8.6Hz, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.84-7.88(m, 3H), 8.03(s, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 8.63(s, 1H), 9.01 (s, 1H)
C-23		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.67-3.70 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)

No.	Estructura	RMN(δ)
C-24		(DMSO-d6) δ : 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H). 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H). 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.58 (m, 3H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.93-7.94 (m, 1H).

Tabla 36

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-25		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.19-1.23 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.52 (dd, J=4.0, 8.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.81 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.97 (s, 1H),			
C-26		(DMSO-d6) δ : 2.55 (s, 3H), 3.09 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 4H), 3.77 (dd, J = 4.4, 4.4 Hz, 4H), 7.12 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.53 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1 H).			
C-27		(DMSO-d6) δ : 2.56 (s, 3H), 5.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J 8.6 Hz, 2H), 7.86 (m, 3H), 8.01 (s, 1H).			
C-28			2.09	464.15	A
C-29			2.33	486.18	A
C-30		(DMSO-d6) δ : 2.35 (s, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H).			

Tabla 37

No.	Estructura	RMN(δ)
C-31		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.19-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.01 (s, 1 H), 8.09 (d, J=8.6Hz, 2H)
C-32		(DMSO-d ₆) δ : 3.20 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.77 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H).
C-33		(DMSO-d ₆) δ : 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 2.05 (septt, J = 6.6, 6.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 3.81 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).
C-34		(DMSO-d ₆) δ : 1.42-1.65 (m, 10H), 2.55 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H).
C-35		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.49 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.18 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.00 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2.03 Hz, 1H).
C-36		(DMSO-d ₆) δ : 1.89-2.04 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 3.49-3.51 (m, 2H), 3.67-3.76 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.91 (s, 1H).

Tabla 38

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-37		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.79-0.81 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 3H), 7.81(d, J=4.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H)			
C-38		(DMSO-d ₆) δ : 1.85(s, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 11.0, 2.3 Hz, 2H), 3.48 (d, J = 11.0Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H).			

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-39		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.98 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 3.29 (t, J = 4.39 Hz, 4H), 6.63 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 12.17 Hz, 1H), 7.76 (d, J 9.12 Hz, 2H), 12.43 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).			
C-40			2.52	490.05	A
C-41			2.41	474.08	A
C-42			2.02	486.10	A

Tabla 39

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-43		2.55	470,11	A
C-44		1.37	457.09	A
C-46		2.38	500.12	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-46		1.75	499.10	A
C-47		1.89	513.12	A
C-48		2.2	487.10	A

Tabla 40

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-49		2.01	472.09	A
C-50		2.03	549.08	A
C-51		2.02	471.10	A
C-52		2.22	481.09	A

ES 2 573 412 T3

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-53		2	500.08	A
C-54		1.97	463.05	A

Tabla 41

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-55		1.7	458.08	A
C-56		2.38	462.05	A
C-57		1.35	461.12	A
C-58		2.03	462.10 0	A
C-59		2.47	434.11	A
C-60		2.27	506.05	A

Tabla 42

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-61			2.25	420.09	A
C-62			1.64	506.12	A
C-63		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.48 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)			
C-64		(DMSO-d6) δ : 1.98 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 4H), 3.29 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H).			
C-65		(DMSO-d6) δ : 1.52 (s, 6H), 1.57-1.63 (m, 6H), 3.22-3.25 (m, 4H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H).			
C-66		(DMSO-d6) δ : 1.57-1.63 (m, 6H), 3.22-3.25 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.57 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			

Tabla 43

No.	Estructura	RMN(δ)
C-67		(DMSO-d6) δ : 0.30-0.34 (m, 2H), 0.39-0.44 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 3.94-4.05 (m, 2H), 4.90-4.92 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H).

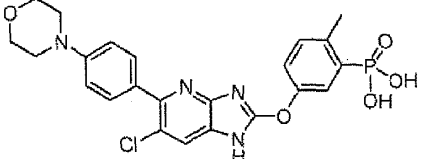
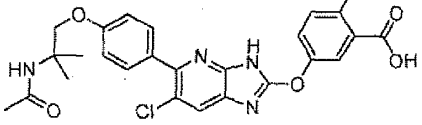
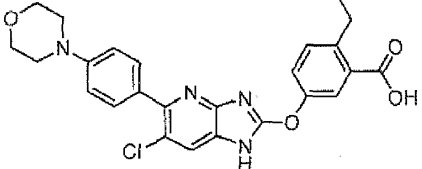
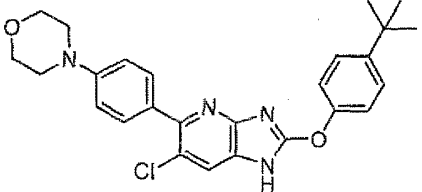
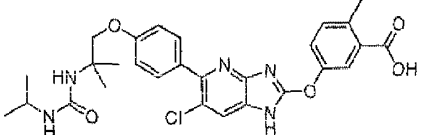
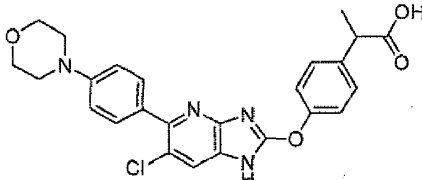
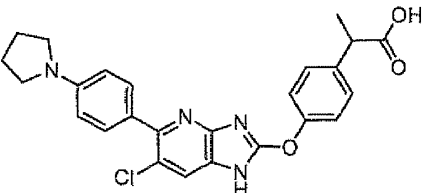
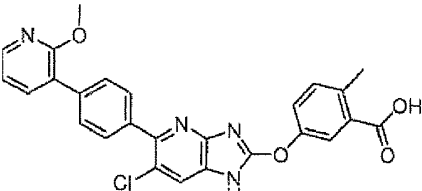
No.	Estructura	RMN(δ)
C-68		(DMSO-d6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.92 (s, 1H).
C-69		(DMSO-d6) δ : 1.35 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H).
C-70		(DMSO-d6) δ : 1.20 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 3H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H).
C-71		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.32 (s, 9H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H)
C-72		(DMSO-d6) δ : 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.33 (s, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.62 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 5.66-5.68 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

Tabla 44

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-73		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.40 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.72-3.78 (m, 5H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36-7.41 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)			
C-74		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.40 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 1.96-1.99 (m, 4H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.75 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H)			
C-75			2.18	437.11	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-76			2.68	460,14	A
C-77		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.61-1.75 (m, 4H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 3.17-3.20 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 7.02 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.90 (s, 1H)			
C-78		(DMSO- d_6) δ : 1.68-1.77 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.95-3.99 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 7.40 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J = 8,1, 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 2H), 7.80 (d, $J = 2,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,95 (s, 1H).			

Tabla 45

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-79		2.44	499.12	A
C-80		1.37	492.16	A
C-81		1.97	435.09	A
C-82		2.23	499.11	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-83		1.31	478.16	A
C-84		1.7	513,07	A

Tabla 46

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-85			1.65	493.15	A
C-86		(DMSO-d6) δ : 1.42-1.51 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H).			
C-87		1H-NMR DMSO-d6) δ : 2.06-2.13 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.41-4.52 (m, 2H), 3.90 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.83 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.98(s, 1H)			
C-88		(DMSO-d6) δ : 1.85-1.91 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 2H), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.01 (s, 1H).			
C-89		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.26 (t, J=8.6Hz, 3H), 2.81 (q, J=8.6Hz, 2H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.86 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.94 (s, 1H)			

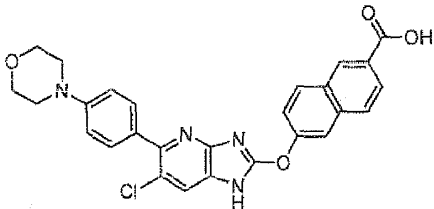
No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-90.		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 3.18-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)			

Tabla 47

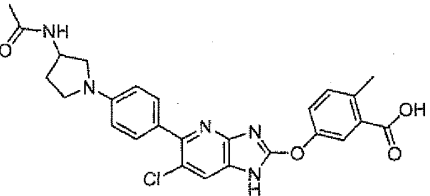
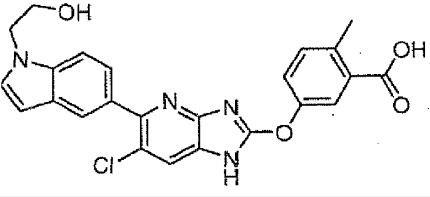
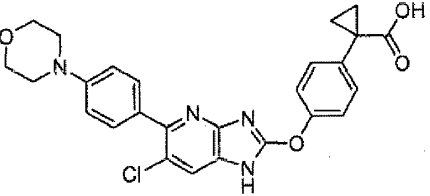
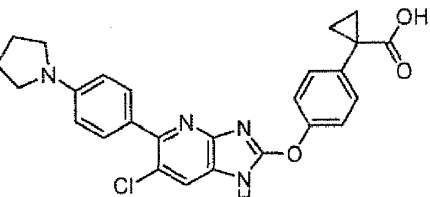
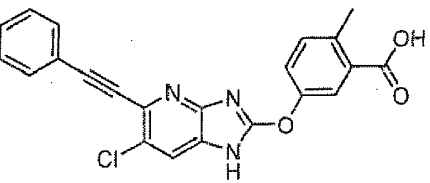
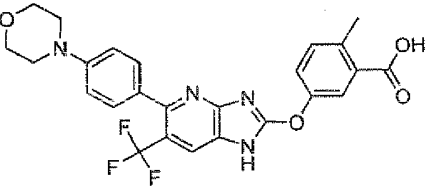
No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-91			1,68	506.12	A
C-92		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 2.51 (s, 3H), 3.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83(s, 1H).			
C-93		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.17-1.20 (m, 2H), 1.47-1.49 (m, 2H), 3.17-3.20 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.93 (s, 1H)			
C-94		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.17-1.19 (m, 2H), 1.46-1.50 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 4H), 3.27-3.29 (m, 4H), 6.60 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.88 (s, 1H)			
C-95		(DMSO-d ₆) δ : 2.56 (s, 3H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H).			
C-96		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 2.56 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.62 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.62, 2.03 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.16 (s a, 1H), 13,13 (s a, 1H), 13.54 (s a, 1H).			

Tabla 48

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-97		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.52 (s, 6H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.17 (s a, 1H), 12.45 (s a, 1H), 13.51 (s a, 1H).			
C-98		(DMSO-d ₆) δ : 1.47 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 6.95 (s, 1 H), 6.99 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H).			
C-99		(DMSO d ₆) δ : 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.91 (s, 1H).			
C-100		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 3.18-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.88 (dd, J=4.0,8.6Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (d, J=4.0Hz, 1H)			
C-101			2.08	520.19	A
C-102			1.84	547.23	A

Tabla 49

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-103			1.82	533,21	A
C-104		(DMSO-d6) δ : 2.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.52-3.56 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.82 (s, 1 H), 7.91 (s, 1H).			
C-105		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) δ : 3.19-3.21 (m, 4H), 3.76-3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J= 8.0Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.01 (s, 1H). 8.12 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=4.0.8.6Hz, 1H), 8.97 (d, J=4.0Hz, 1H)			
C-106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d6) δ : 2.69 (s, 3H), 3.19-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H). 7.99 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 13.51 (s, 1H)			
C-107			1.66	536.18	A
C-108			1.43	563.21	A

Tabla 50

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-109			1.76	522.17	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-110		(DMSO-d6) δ : 2.56 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53-7.56 (d, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).			
C-111		(DMSO-d6) δ : 1.23-1.26 (m, 2H), 1.43-1.47(m,2H). 1.60-1.65 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 4H), 3.86-3.89 (m, 1 H), 6.74 (d,J = 8.1 Hz,2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.82 (s, 1 H), 7.92 (s, 1H).			
C-112		(DMSO-d6) δ : 2.55 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.80-7.93 (m,2H).			
C-113		(DMSO-d6) δ : 1.12 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 2.55 (s, 3H), 3.42 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 6.70-6.95 (s a, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).			
C-114			2.31	465.22	A

Tabla 51

No.	Estructura	NMR(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-115			1.8	533.23	A
C-116			1.63	517.13	A

No.	Estructura	NMR(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-117		(CDCl ₃) δ : 1.30-1.3B (6H, m), 3.07 (4H, t, J = 4.56 Hz), 3.79 (4H, t, J = 4.82 Hz), 4.11-4.24 (4H, m), 6.92 (2H, d, J = 8.62 Hz), 7.50-7.54 (2H, m), 7.69-7.75 (4H, m), 7.85 (1H, s).			
C-118		(DMSO-d ₆) δ : 3.18 (4H, t, J = 4.82 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.56 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.12 Hz), 7.36-7.38 (2H, m), 7.55-7.57 (4H, m), 7.89 (1H, s).			
C-119		(DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.19 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).			
C-120		(DMSO-d ₆) δ : 1.52 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8-6 Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).			

Tabla 52

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-121		(DMSO-d ₆) δ : 1.51 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H).			
C-122			1.77	490.24	A
C-123		(DMSO-d ₆) δ : 0.78-0.84 (m, 2H), 0.86-0.91 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 3.59 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.71 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).			

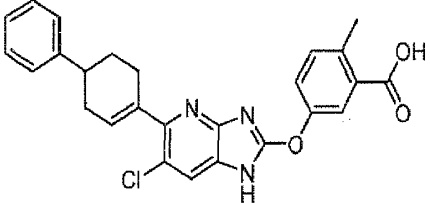
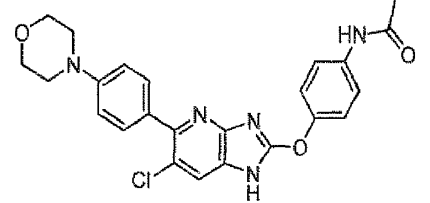
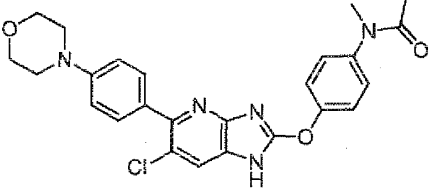
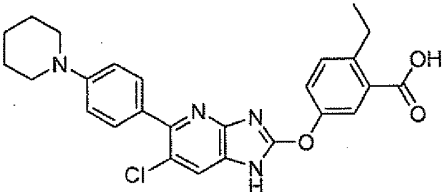
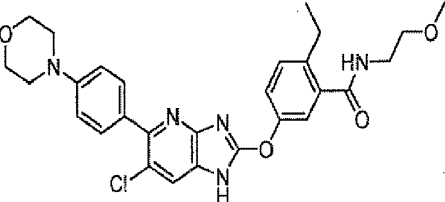
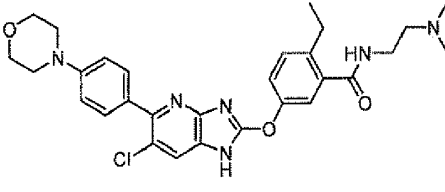
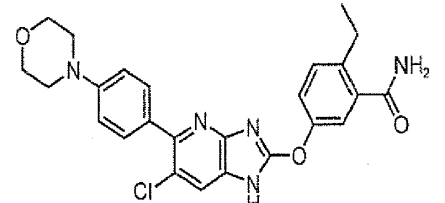
No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-124		(DMSO-d ₆) δ : 1.83-1.94 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.43-2.55 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.88-2.93 (m, 1H), 6.00-6.05 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H).			
C-125			1.61	464.18	A
C-126			1.69	478.19	A

Tabla 53

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-127		1.68	477.22	A
C-128		1.85	536.26	A
C-129		1.48	549.28	A
C-130		1.72	478.21	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-131		1.79	492.21	A
C-132		1.89	506.24	A

Tabla 54

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-133			1.65	522.22	A
C-134		(DMSO-d6) δ : 1.51 (s, 6H), 1.94-1.99 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 4H), 6.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H).			
C-135		(DMSO-d6) δ : 1.51 (s, 6H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = B.fi Hz, 2H), 8.09 (s, 1H).			
C-136		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.52 (s, 6H), 7.40-7.47 (m, 7H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H).			
C-137			1.75	504.27	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-138			1.74	518,21	A

Tabla 55

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
C-139			1.61	536.23	A
C-140			2.24	530.27	A
C-141		(DMSO-d6) δ : 1.23 (s, 6H), 1.50 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H).			
C-142		¹ H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.50 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.23-3.26 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.50 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.96 (s, 1H)			
C-143		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.47 (s, 6H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.22-3.27 (m, 4H), 6.89 (bs, 2H), 6.99 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.47 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.94 (s, 1H)			
C-144		¹ H-NMR (DMSO-d6) δ : 2.21 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 4H), 3.75-3.79 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (s, 1H)			

Tabla 56

No.	Estructura	RMN(δ)
C-145		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2,61 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.6Hz, 2H)
C-146		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.19 (s, 3H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.75 (s, J=8.6Hz, 2H), 7.90 (s, 1H)
C-147		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57-1.64 (m, 6H), 3.22-3.24 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.81 (dd, J=4.0, 8.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=4.0Hz, 1H), 11.4 (s, 1H)

Tabla 57

No.	Estructura	RMN(δ)
D-3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 3.31-3.33 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H).
D-4		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93-0.96 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 4.14 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H).
D-5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 2.96 (s, 6H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H).

No.	Estructura	RMN(δ)
D-6		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.46 (s, 6H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 5.08 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.89 (s, 1H)
D-7		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.52 (s, 6H), 3.19 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.82 Hz, 4H), 6.93-7.05 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.62, 3.04 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.04 Hz, 1 H), 13.26 (s, 1H).

Tabla 58

No.	Estructura	RMN(δ)
D-8		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.62 (s, 6H), 1.83 (s, 3H), 3.18-3.21 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.18 (dd, J=4.0, 8.6Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.17 (s, 1H)
D-9		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.29 (s, 6H), 3.19 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 3.58 (d, J = 5.07 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 4.69 (t, J = 5.07 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.62 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.62, 3.04 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 13.26 (s, 1H).
D-10		$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.37 (d, J=8.6Hz, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.18-3.20 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 4.94 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.90 (s, 1 H), 8.32 (d, J=8.6Hz, 1H)
D-11		$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$ δ : 1.50 (s, 6H), 3.18-3.20 (m 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.01 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.32-1.35 (m, 1H), 7.47 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.84 (s, 1H)

No.	Estructura	RMN(δ)
D-12		1 H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.47 (s, 6H), 3.18-3.21 (m 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 6.88 (s a, 2H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.47 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.94 (s, 1H)

Tabla 59

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-13		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.30 (s, 6H), 3.18-3.20 (m 4H), 3.58 (s, 2H), 3.75-3.78 (m, 4H), 6.88 (s a, 2H), 4.78 (s a, 1 H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.43 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (s, 1 H)			
D-14		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 3H), 1.61-1.66 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 3.23 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.10 (s a, 1H).	1.55	504.2	B
D-15		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 6.35 (t, J = 6.08 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.52-7.54 (m, 3H), 7.73-7.79 (m, 3H), 8.01 (s, 0.5H), 8.10 (d, J = 3.55 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 13.40 (s a, 0.5H).	1.62	514.45	B
D-16		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.75 (q, J = 5.24 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.07 Hz, 2H), 4.88 (t, J 5.58 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.2 (s a, 1H).	1.59	481.15	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-17		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.84 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 7.30-7.31 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.20 (s, 1H).	1.62	465.2	B

Tabla 60

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-18		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50 (s, 6H), 3.17-3.19 (m, 4H), 3.75-3.78 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.45 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 13.3 (s, 1H)			
D-19		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.24 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).	1.52	451.25	B
D-20		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.46 (s, 6H), 3.16-3.19 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 4H), 6.94-7.04 (m, 4H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.44 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 13.23 (s, 1H)			
D-21		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.97 (s, 6H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.17 (s, 1H),	1.76	464.5	B
D-22		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78-0.81 (m, 2H), 0.86-0.89 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).			

Tabla 61

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-23		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.35 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 0.59 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.22-1.29 (m, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H),	2.17	491.25	B
D-24		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.78-0.81 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 3.59 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.73 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H).			
D-25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.64 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.7 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 6.78 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 13.15 (s a, 1H).	1.59	464.4	B
D-27		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.08 (s, 3H), 3-19(dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1 H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz,	1H).		

Tabla 62

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-28			1.38	481.3	B
D-29			1.38	461.15	B
D-30		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.90-3.07 (m, 3H), 4.23-4.61 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 13.24 (s a, 1H).	1.61	528.2	B
D-31		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 3.19 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 4.8, 4.6 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.44 (s, 2H).			
D-32			1.5	450.27	A

Tabla 63

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-33		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.26 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 3.19 (d, J=4.0Hz, 2H), 3.29-3.36 (m, 4H), 3.75-3.79 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.69 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.91 (s, 1H)			

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.13-1.18 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 3.19 (dd, J=4.8, 4.8 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H).			
D-35		($^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.60 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.01 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 0.1 Hz, 2H), 7.83 (s, 1 H)			
D-36		$^1\text{H-NMR}$ DMSO- d_6) δ : 1.03 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84(s, 3H), 6.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.61	504.25	B
D-37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.87	465.2	B

Tabla 64

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-38		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.67 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.68	479.2	B
D-39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 13.25 (s a, 1H).	2.04	513.2	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-40		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.27 (s, 6H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.18 (s, 1H).	1.85	493.4	B
D-41		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.35 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.73 (s, 2N), 3.17-3.19 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.78 (s, 1H)			
D-42		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.78-0.90 (m, 4H), 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 9.12 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 9.12, 3.04 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 13.39 (s, 1H).			

Tabla 65

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-43		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.29 (s, 1H).	1.73	478.2	B
D-44		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.22-0.25 (m, 2H), 0.47-0.51 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.95 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.84	490.3	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-45		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.77 (t, J=4.0Hz, 2H), 3.32 (dd, J=4.0,4.0Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.99 (t, J=4.0Hz, 1H), 8.13 (s, 1H)			
D-46		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.33-3.53 (m, 4H), 4.74 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.612 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.93-7.95 (m, 3H), 8.10 (s, 1H), 8.51 (t, J = 8.11 Hz, 1H).	1.39	508.2	B
D-47		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.86 (q, J = 6.25 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 13.94, 8.36 Hz, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).	1.51	544.35	B

Tabla 66

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-48		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.45 (s a, 2H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1 H)			
D-49		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 3.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 1 H), 4.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.1 (s, 1 H), 13.07 (s, 1H).	1.71	506.2	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-50		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.62 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-51		1 H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.62 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.93-3.99 (m, 1 H), 5.49 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-52		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.55 (s, 6H), 3.20 (s a, 4H), 3.75 (s a, 4H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 5H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).			

Tabla 67

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-53		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.30 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	2.14	492.25	B
D-54		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.56 (s, 6H), 3.20 (t, J = 4.56 Hz, 4H), 3.76 (t, J = 4.58 Hz, 4H), 6.94-7.05 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 13.43 (s, 1H).			
D-55		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.52 (s, 6H), 3.12-3.21 (m, 6H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 4H), 4.61 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.44 (t, J=4.0Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.90 (dd,			

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
		J=4.0Hz, 8.6Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.0Hz, 1H)			
D-56		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.64 (s, 6H), 3.19 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 5.2, 4.4 Hz, 4H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).			
D-57		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 6.88-6.99 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 6.59 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 14.19, 8.62 Hz, 4H), 7.86 (dd, J = 8.62, 3.04 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.04 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 13.46 (s, 1H).			

Tabla 68

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-58		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.80-1.85 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 1H), 2.19-2.28 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).			
D-59		1 H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.18-1.21(m, 2H), 1.33-1.36 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H)			
D-60		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H).	1.82	463.1	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-61		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.75-4.81 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.63	465.2	B
D-62		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 2H), 4.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.42	480.25	B

Tabla 69

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-63		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.89 (s, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.53 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.21-7.62 (m, 8H), 7.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).	2.12	505.2	B
D-64		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.47 (s, 6H), 1.74 (dd, J = 18.8, 9.1 Hz, 1H), 2.57-2.67 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H).			
D-65			2.19	548.42	A
D-66			1.71	551.39	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-67		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.15-1.19 (m, 2H), 1.21-7.27 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 7.20 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.61 (s, 1H)			

Tabla 70

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-68		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.60 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 1.80 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.23 (s, 1H).	1.96	486.1	B
D-69		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.25-1.31 (m, 4H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.63-1.68 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.05-2.12 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 7.32 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H)			
D-70		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 2.44-2.55 (m, 2H), 3.85 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.85 (dd, J=3.0Hz, 8.6Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J=3.0Hz, 1H)			
D-71		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-0.83 (m, 2H), 0.84-0.90 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 3.59 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-72		1H-NMR DMSO-d ₆) δ : 0.78-0.91 (m, 4H), 1.29 (s, 6H), 3.58 (t, J = 5.58 Hz, 4H), 4.71 (q, J = 5.58 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8.62 Hz, 3H), 7.85 (dd, J = 8.62, 2.53 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.30 (s, 1H).			

Tabla 71

No.	Estructura	NMR(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-73		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).			
D-74		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.82-0.88 (m, 2H), 0.93 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.72	532.45	B
D-75			2.1	455.25	A
D-76			1.93	439.3	A
D-77			1.86	451.33	A

Tabla 72

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-78		2	435.34	A
D-79		1.52	451.29	A
D-80		2.22	505.29	A
D-81		1.58	514.29	A
D-82		1.55	492.33	A

Tabla 73

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-83		1.81	479.3	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-84		1.83	465.33	A
D-85		1.8	446.29	A
D-86		1.66	479.33	A
D-87		1.52	534.38	A

Tabla 74

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-88		1.75	460.33	A
D-89		1.46	478.33	A

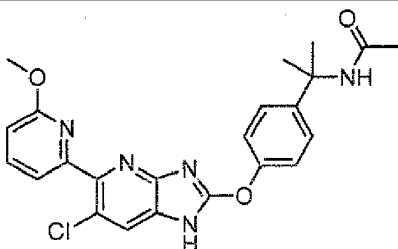
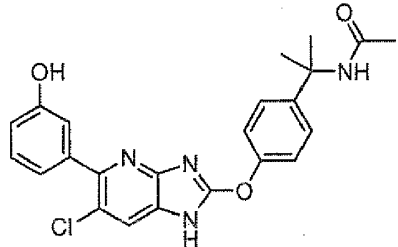
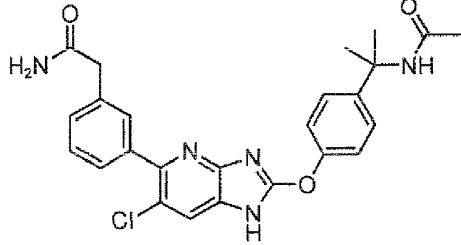
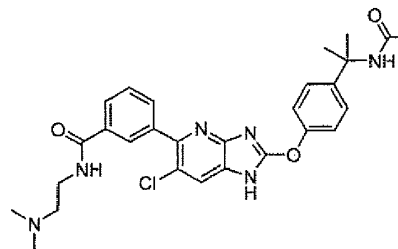
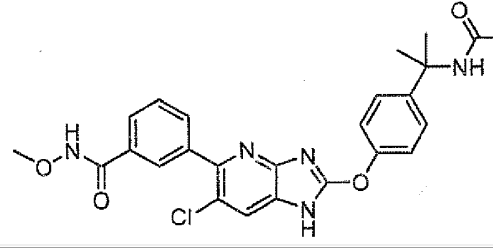
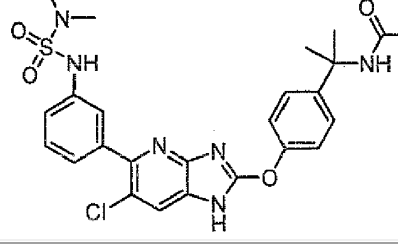
No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-90		1.74	452.3	A
D-91		1.56	437.29	A
D-92		1.42	478.33	A

Tabla 75

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-93		1.23	535.39	A
D-94		1.45	494.31	A
D-95		1.72	543.34	A

No.	Estructura	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-96		1.52	522.35	A
D-97		1.91	455.25	A

Tabla 76

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-98			2.09	455.25	A
D-99			1.74	506.37	A
D-100			1.51	478.33	A
D-101			1.23	478.36	A

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-102		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.51 (s, 6H), 3.18-3.21 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.75-3.73 (m, 4H), 7.-2 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (dd, J=3.0Hz, 8.6Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.63 (d, J=3.0Hz, 1H)			

Tabla 77

No.	Estructura	NMR(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-103		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.66-0.68 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.66 (c, J = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (c, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			
D-104		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.68 (c, J = 5.07 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 5.58 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 10.65, 5.32 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.2 (s a, 1H).	1.68	493.15	B
D-105		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.24 (s, 1H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.77 (c, J = 6.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).	1.19	478.3	B
D-106		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.11 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H).	1.96	477.25	B

No.	Estructura	NMR(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-107		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.70-1.76 (m, 4H), 1.85 (s, 3H), 2.81-2.87 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.96-3.99 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.57-7.63 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			

Tabla 78

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-108		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (s a, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 3.08 (s a, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			
D-109		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.82-1.91 (m, 5H), 3.20-3.22 (m, 2H), 4.02-4.06 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91-7.95 (m, 2H), 8.11 (s, 1H).			
D-110		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.76 (d, J = 5.07 Hz, 2H), 4.75-4.77 (m, 4H), 5.20 (t, J = 10.00 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 9.12 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 13.25 (s a, 1H).	1.5	507.25	B
D-111		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 4.29-4.36 (m, 1H), 4.68 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.98 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.75	477.25	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-112		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 7.03 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.62, 4.31 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.89 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.03 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1H).	2	461.3	B

Tabla 79

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-113		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.46-1.48 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.80-1.84 (m, 8H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.74- 3.77 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).			
D-114		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 7.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.18 (s a, 1H).	1.85	509.2	B
D-115		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.59 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.32-5.38 (m, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.11 (s a, 1H).	1.8	493.2	B
D-116		1H NMR (300 MHz, DMSO- d6) δ 1.57 (s, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.04 (d, J 8.5 Hz, 2H), 7.29-7.51 (m, 7H), 7.67 (d, J = 8.7, 2H), 7.71 (s, 4H), 7.84 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (m, 1 H), 13.21 (s a, 1H)			

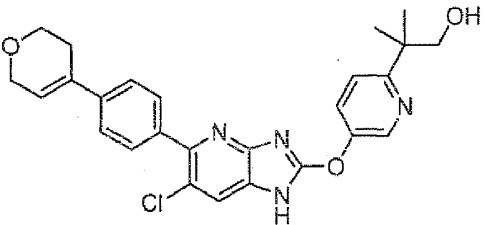
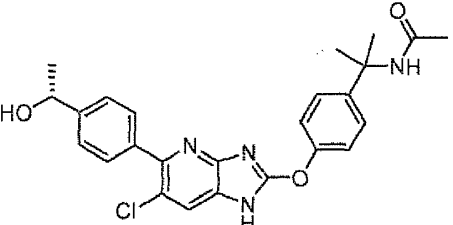
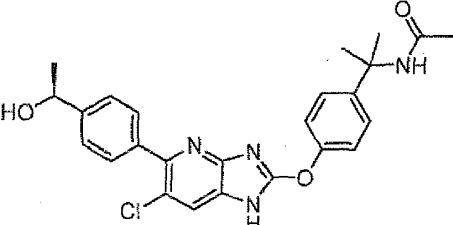
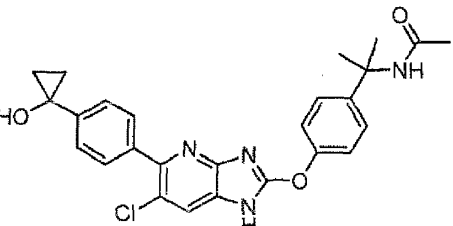
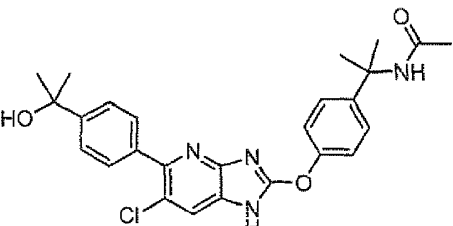
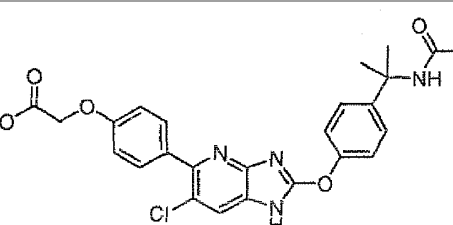
No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-117		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.53-2.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.71 (s a, 1H), 6.36 (s a, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).			

Tabla 80

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-118		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.75-4.81 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.63	465.2	B
D-119		1H-NMR(DMSO-d ₆) δ : 1.37 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 4.75-4.81 (m, 1H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.62	465.2	B
D-120		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.00-1.02 (m, 2H), 1.14-1.16 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 5.99 (s, 1H), 7.30-7.32 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.73	477.15	B
C1-121		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.47 (s, 6H), 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 5.07 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55-7.58 (m, 4H), 7.92 (s, 1 H), 8.09 (s, 1H).	1.72	479.25	B
D-122		1H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.05 (s a, 1 H),	1.59	495.1	B

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
		13.26 (s a, 1H),			

Tabla 81

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-123		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.87 (d, J = 9.1 Hz, 4H), 1.56 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).	1.23	504.3	B
D-124		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.91 (t, J = 10.65 Hz, 1H), 2.09 (td, J = 3.04, 1.52 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.71 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.66 Hz, 1 H), 3.70 (t, J = 10.14 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.18 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).	1.19	520.35 (M+)	B
D-125		1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.61 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 2.02-2.05 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 4H), 5.11 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).			
D-126		1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.50 (d, J = 2.53 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.62 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).	1.94	474.25	B
D-127		1H-NMR (CDCl3) δ : 1.42 (d, J = 2.03 Hz, 6H), 2.30- 2.36 (s a, 2H), 3.87 (t, J = 5.32 Hz, 2H), 4.29 (d, J = 2.53 Hz, 2H), 4.59 (d, J = 47.65 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 8.62, 2.54 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.11 Hz, 2), 7.91 (s, 1H), 8.41 (d, J =			

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
		2.54 Hz, 1 H), 12.60 (s, 1H).			

Tabla 82

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-128		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.87 (s, 3H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.79-7.87 (m, 5H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 6.1 Hz, 2H).	1.15	499.25	B
D-129		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.78-0.91 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 3.59 (d, J = 5.58 Hz, 2H), 4.72 (t, J = 5.58 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 8.05 (s, 1 H), 8.26 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 13.53 (s, 1H).			
D-130		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.74 (s a, 2H), 3.37 (s a, 3H), 3.80 (s a, 2H), 6.31 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H).	1.21	502.5	B
D-131		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.26-2.29 (m, 1H), 2.55-2.58 (m, 3H), 6.17 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77-7.79 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).	1.19	517.35	B
D-132		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.61 (s, 6H), 1.81 (s, 3H), 6.91 (dd, J = 7.60, 7.60 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.60, 8.11 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 4H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 9.61 (s, 1H), 13.59 (s, 1H).			

Tabla 83

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-133		1H-NMR(DMSO-d6) δ : 1.33 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 3.69 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.257-4.264 (m, 2H), 4.65 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.98 (s, 2H).			
D-134		1H-NMR (CDCl3) δ : 1.82 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.40-2.50 (s a, 2H), 3.92 (t, J = 5.32 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 2.53 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.72 (s, 2H).			
D-135		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.54 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 2.10-2.33 (m, 2H), 2.60 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.91 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 13.28 (s a, 1H).	1.27	516.9	B
D-136		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 5H), 8.11 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H).	1.29	498.2	B
D-137		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.24 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.36 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.5,9.1Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.5Hz, 1H),	1.62	528.25	B

Tabla 84

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-138		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.86 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 6.51 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 3H), 7.90 (dd, J=2.5, 9.1Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.5Hz, 1H)	1.46	529.25	B
D-139		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.66 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.85 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.257-4.264 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.55-7.66 (m, 5H). 7.93 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
D-140			1.47	547.25	B
D-141		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.58 (s, 6H), 2.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.257-4.263 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1H). 8.11 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H).			
D-142		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.61 (s, 6H), 2.50-2.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.85 (t, J=5.3Hz, 2H), 4.26 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.90 (dd, J=2.8, 8.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)			

Tabla 85

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método	
D-143			1.78	520.45	B	
D-144		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.50 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (cd, J = 6.6, 5.1 Hz, 1H), 4.257-4.263 (m, 2H), 5.62 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 7.55-7.66 (m, 5H), 7.94 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H).				
D-145			1.78	544.3	B	
D-146			1.8	558.2	B	
D-147		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 2.05-2.09 (m, 3H), 2.61 (s, 1H), 3.60-3.69 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).		1.6	545.25	B

Tabla 86

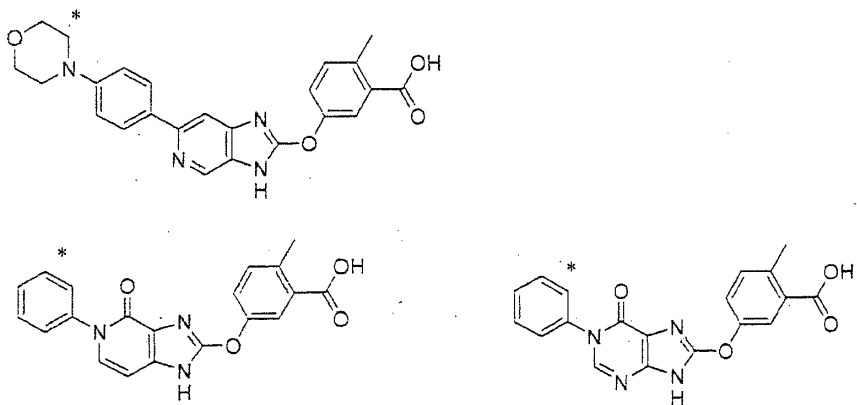
No.	Estructura	NMR(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-148		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.58 (s, 6H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.53-2.55 (m, 3H), 3.86 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.83-7.85 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 13.32 (s a, 1H).	1.63	559.25	B
D-149		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.95-1.04 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 1.85 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.28-7.43 (m, 6H), 7.58 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 13.19 (s, 1H).			
D-150			1.16	506.95	B
D-151		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.57 (s, 6H), 1.84 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).	1.77	493.1	B
D-152		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 0.99-1.03 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H), 1.58 (s, 8H), 1.86 (s, 4H), 6.00 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 7H), 8.20 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 13.36 (s a, 1H).	1.55	478.2	B

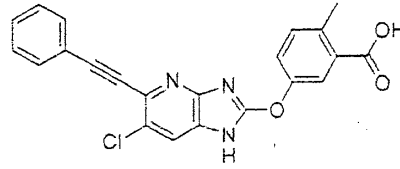
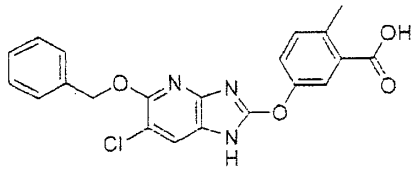
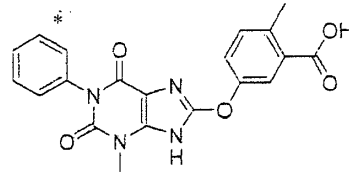
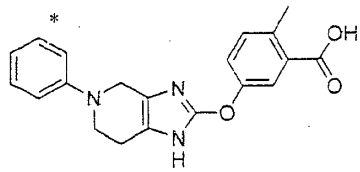
Tabla 87

No.	Estructura	RMN(δ)	tiempo de retención	Masa (M+H)	método
D-153		1H-NMR (DMSO-d6) δ : 1.42-1.53 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 1.78-1.88 (m, 8H), 2.88 (t, J = 11.15 Hz, 2H), 3.71-3.80 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.62 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 8.62, 2.28 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.28 Hz, 1H).			
D-154		1H-NMR (CDCl3) δ : 1.75 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.38 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 11.15, 5.58 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.53 Hz, 1H), 13.0 (s, 1H).	1.59	502.35	B
D-155			1.14	503.35	B

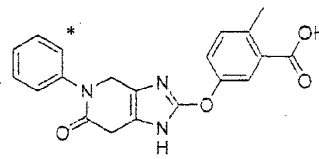
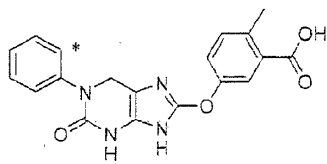
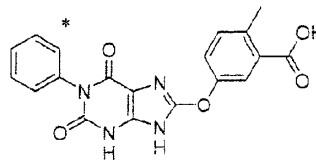
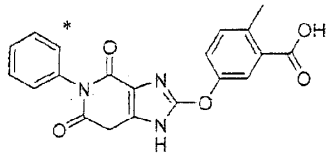
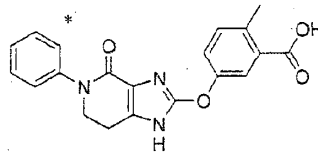
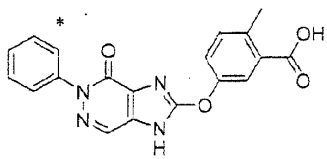
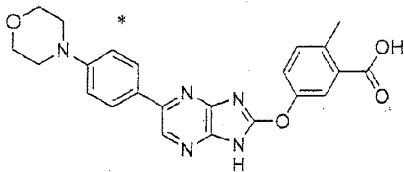
Como un compuesto de la presente invención, un compuesto mostrado abajo también puede ser sintetizado de acuerdo con el ejemplo anterior.

5

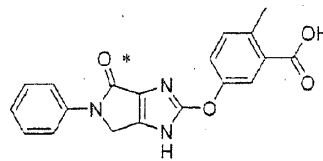
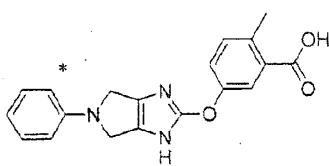


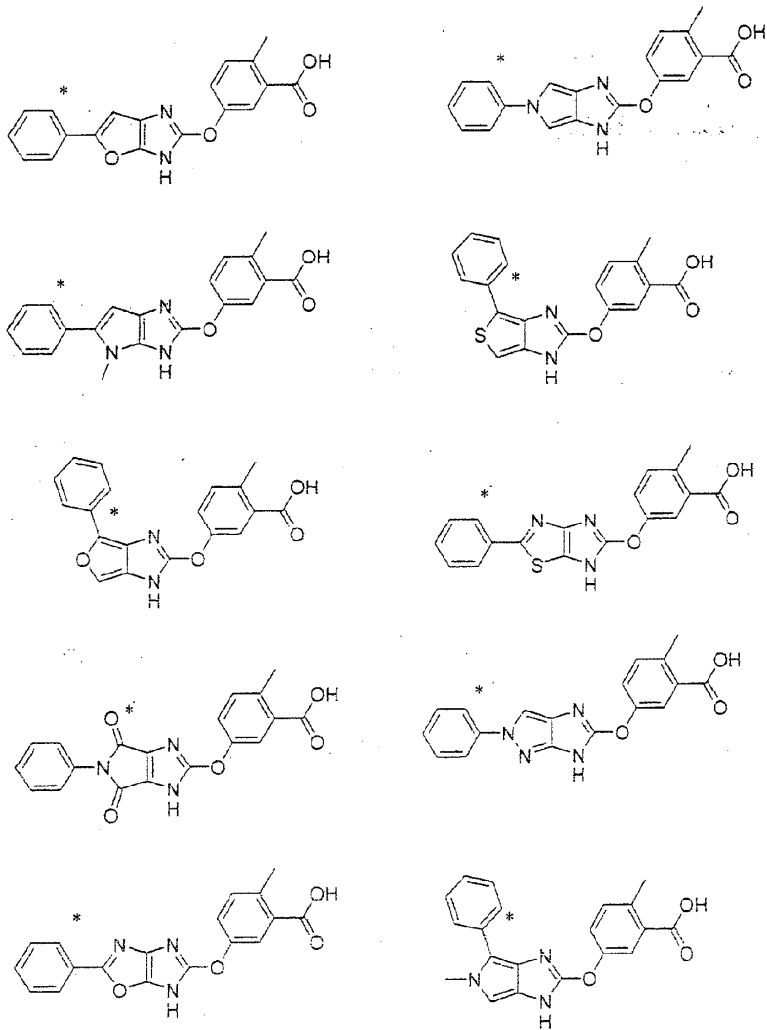


* Compuesto no comprendido en la definición de las reivindicaciones



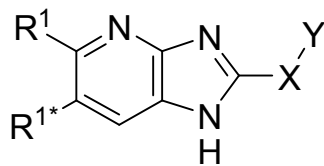
* Compuesto no comprendido en la definición de las reivindicaciones





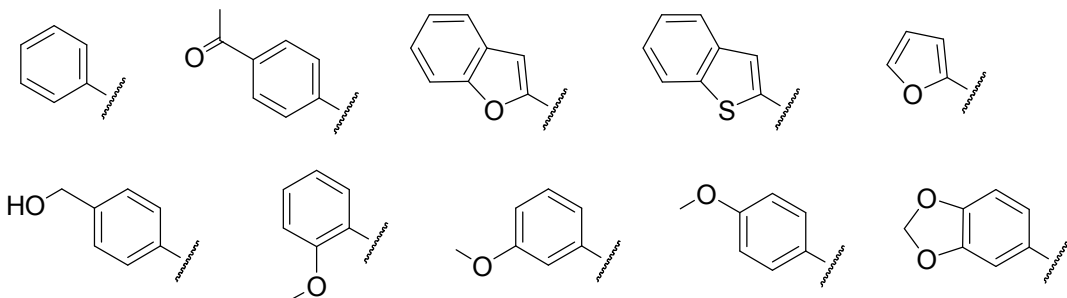
* Compuesto no comprendido en la definición de las reivindicaciones

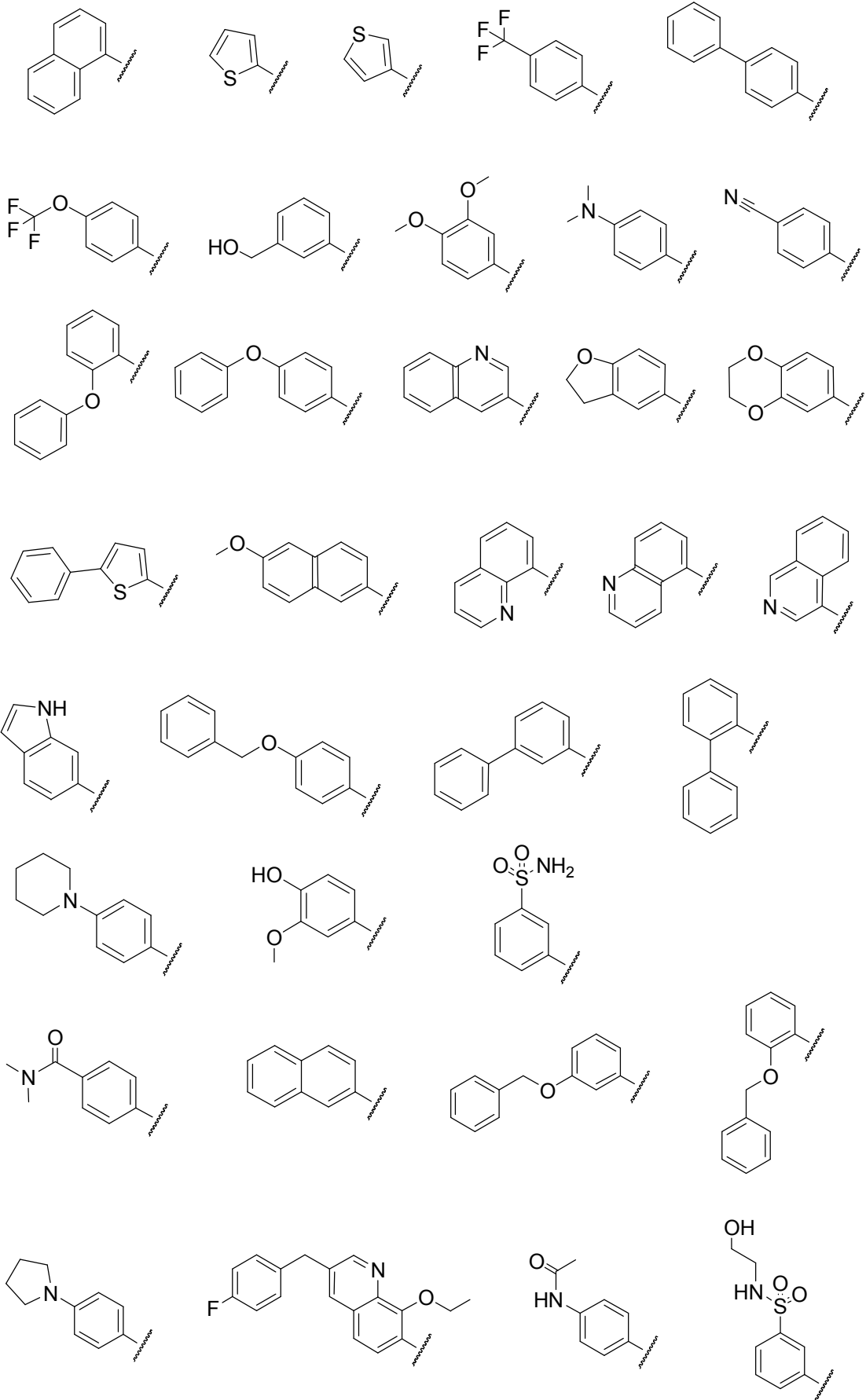
Además, como un compuesto de la presente invención, un compuesto mostrado abajo también puede ser sintetizado.

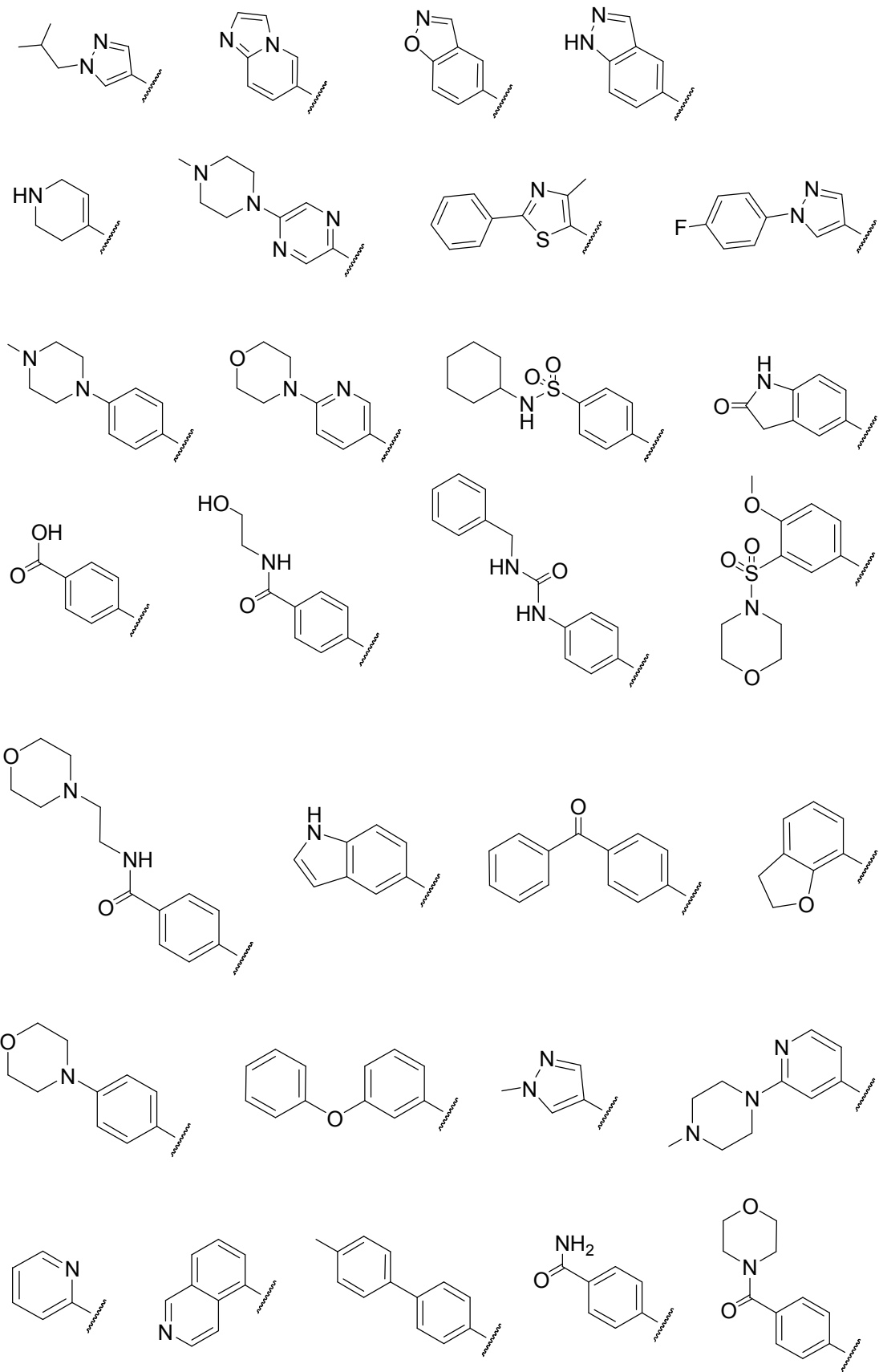


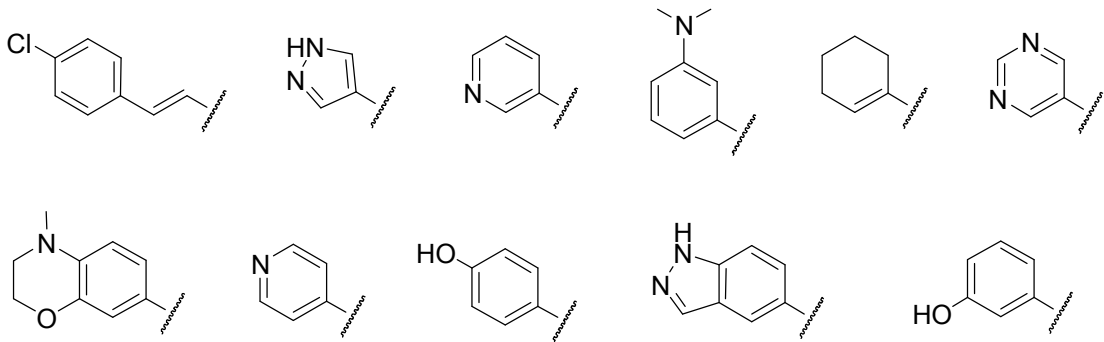
5 En donde X es -O-.

En donde R¹ incluye sustituyentes mostrados abajo.



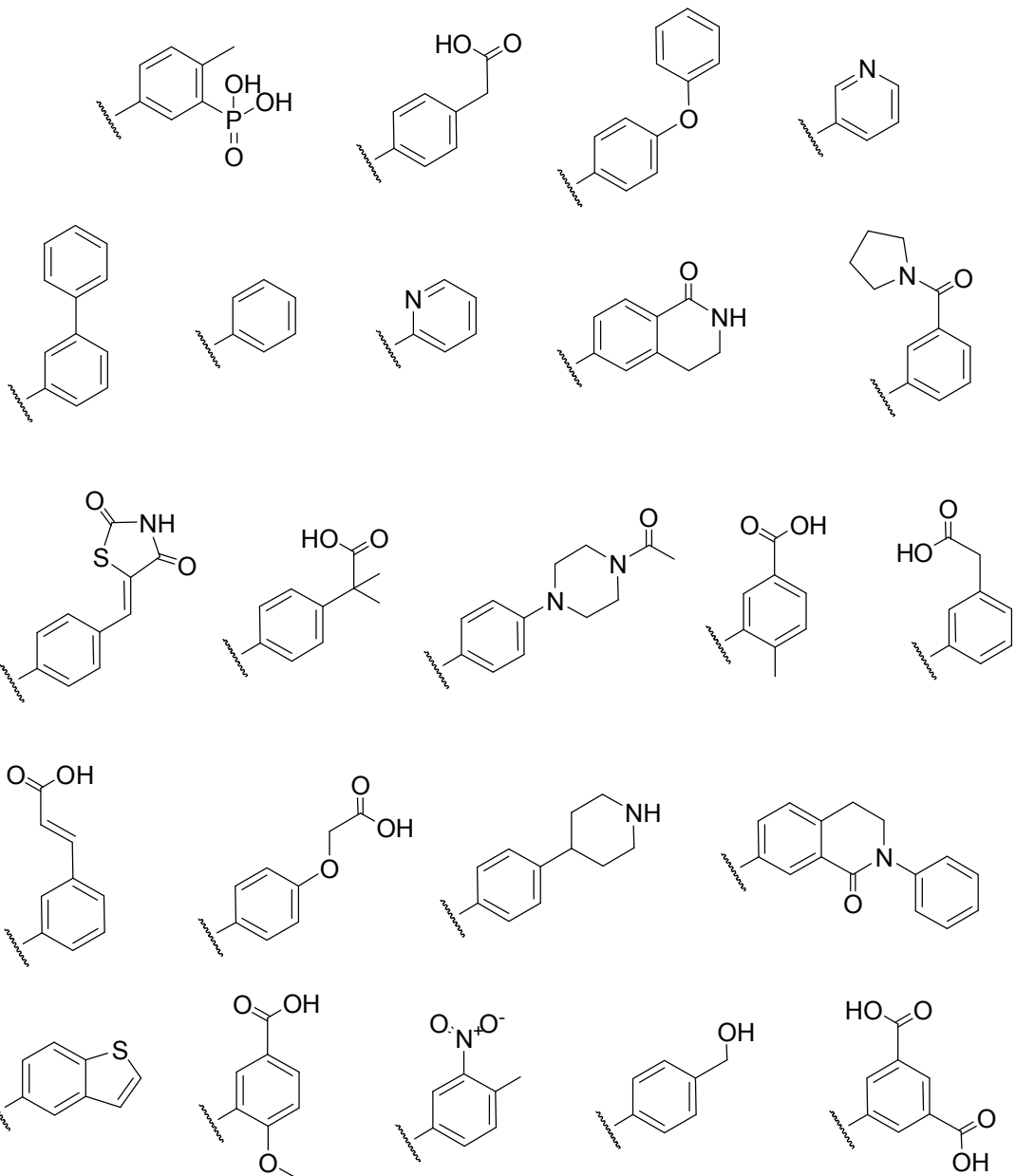


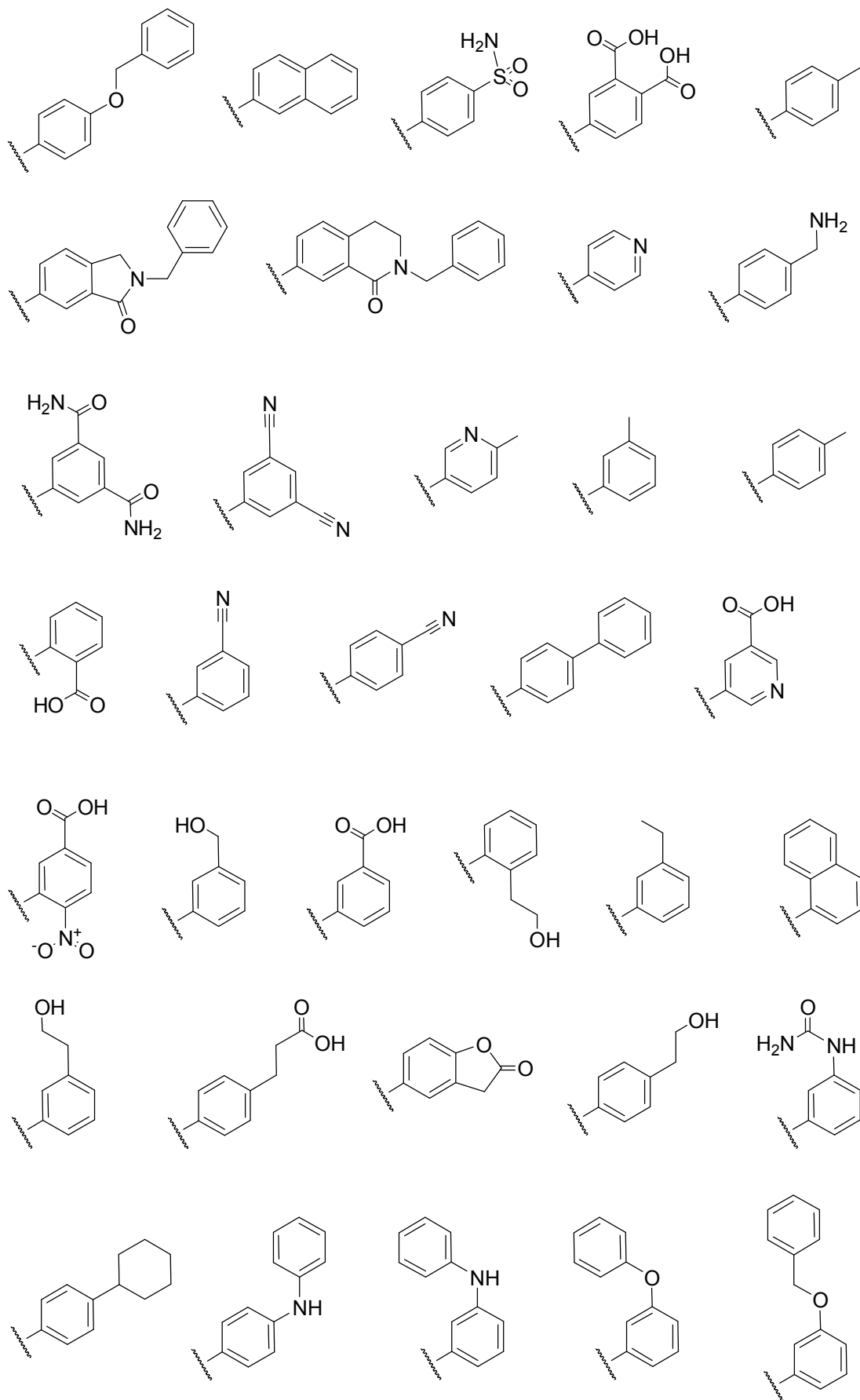


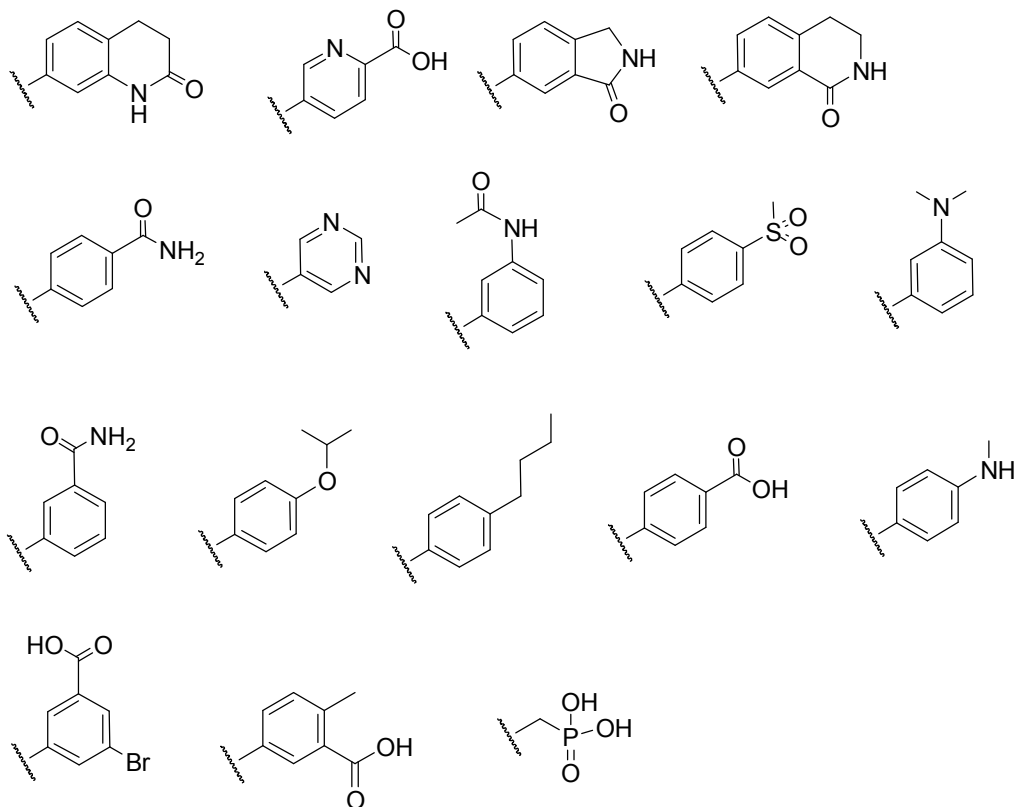


En donde R^{1*} es F o Cl.

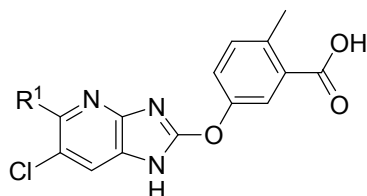
En donde Y incluye sustituyentes mostrados abajo.



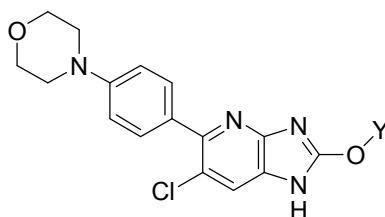




Particularmente, se prefieren los compuestos mostrados a continuación



en donde R¹ incluye los sustituyentes ejemplificados arriba



5

en donde Y incluye los sustituyentes ejemplificados arriba.

Método de evaluación de un activador de proteína cinasa activada por AMP (AMPK).

Ejemplo de prueba 1

- 10 A una solución reguladora de pH que consistía en solución reguladora de pH de 50 mM de HEPES-NaOH (pH 7.0), se le añadieron 100 mM-NaCl, 10 mM de cloruro de magnesio, 0.1% de albúmina de suero bovino, 0.2 mM de ortovanadato de sodio (V), 1 mM de ácido etilen glicol-bis(éter 2-aminoetilico)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 5 mM de β-glicerofosfato disódico y 2 mM de ditiotreitól, una enzima AMPK α1β1γ1 humana (fabricada por Carna Biosciences, Inc.) en una cantidad para dar una velocidad de conversión de aproximadamente 10% mediante reacción durante 2
- 15 horas, y un compuesto disuelto en DMSO se añadió a la misma para de esta manera tener una concentración de DMSO de 1%. El líquido obtenido se dejó reposar durante 10 minutos.

Al líquido, se le añadió una solución de sustrato que consistía en una solución reguladora de pH de 50 mM de HEPES-NaOH (pH 7.0), 100 mM de NaCl, 10 mM de cloruro de magnesio, 0.1% de albúmina de suero bovino, 0.2 mM de ortovanadato de sodio (V), 1 mM de ácido etilen glicol-bis(éter 2-aminoetilico)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 5 mM de β -glicerofosfato disódico, 2 mM de ditiotreitolo, 0.4 mM de ATP y 3 μ M de FL-péptido 7 (fabricado por Caliper Life Sciences, Inc.) en una cantidad igual (10 μ l en total). El líquido obtenido se dejó reaccionar a 25°C durante 2 horas, y después se añadió al mismo 10 μ l de EDTA 20 mM para detener la reacción.

Para detectar sustratos fluorescentes fosforilados, el líquido de reacción se aplicó a un dispositivo de medición, LabChip EZ Reader II fabricado por Caliper Life Science, Inc., para detectar la fluorescencia usando diferencias en movilidad debido a diferencias en carga. Las condiciones de ajuste para el dispositivo fueron presión, -1.5 PSI; voltaje corriente arriba, -2250 V; voltaje corriente abajo, -400 V; tiempo de inmersión de regulador de pH de muestra posterior, 40 segundos; retraso final, 120 segundos; y orden pico, producto primero.

Una velocidad de conversión se calculó a partir de las alturas de pico del sustrato resultante y producto. La velocidad de conversión cuando no contenía un compuesto se usó como un control, y una curva dependiente de concentración se hizo al graficar la velocidad de incremento en actividad al control a cada concentración de un compuesto. La concentración de compuesto que mostraba 150% en relación con el control (100%) se usó como el valor EC 150, y la velocidad máxima de incremento en actividad dentro del intervalo de medición se usó como Emax.

Los resultados del ejemplo de prueba 1 se muestran a continuación.

Compuesto A-1: EC150 = 4.5nM, Emax = 383%

Compuesto A-2: EC150 = 7nM, Emax = 408%

20 Compuesto B-2: EC150 = 3.6nM, Emax = 399%

Compuesto B-3: EC150 = 23nM, Emax = 313%

Compuesto B-5: EC150 = 4700nM, Emax = 176%

Compuesto B-7: EC150 = 5100nM, Emax = 246%

Compuesto B-10: EC150 = 280nM, Emax = 290%

25 Compuesto B-13: EC150 = 76nM, Emax = 311%

Compuesto B-22: EC150 = 13nM, Emax = 339%

Compuesto B-32: EC150 = 70nM, Emax = 301%

Compuesto B-40: EC150 = 110nM, Emax = 297%

Compuesto B-63: EC150 = 100nM, Emax = 321%

30 Compuesto B-81: EC150 = 25nM, Emax = 283%

Compuesto B-101: EC150 = 120nM, Emax = 269%

Compuesto B-104: EC150 = 190nM, Emax = 267%

Compuesto B-107: EC150 = 250nM, Emax = 249%

Compuesto B-108: EC150 = 27nM, Emax = 340%

35 Compuesto B-109: EC150 = 140nM, Emax = 315%

Compuesto B-110: EC150 = 160nM, Emax = 288%

Compuesto B-113: EC150 = 13nM, Emax = 316%

Compuesto B-117: EC150 = 370nM, Emax = 243%

Compuesto B-119: EC150 = 220nM, Emax = 265%

40 Compuesto B-121: EC150 = 97nM, Emax = 278%

Compuesto B-126: EC150 = 180nM, Emax = 262%

Compuesto B-131: EC150 = 44nM, Emax = 298%

- Compuesto B-133: EC150 = 360nM, Emax = 234%
- Compuesto B-136: EC150 = 27nM, Emax = 333%
- Compuesto B-137: EC150 = 25nM, Emax = 301%
- Compuesto B-141: EC150 = 61nM, Emax = 319%
- 5 Compuesto C-1: EC150 = 66nM, Emax = 295%
- Compuesto C-4: EC150 = 0.42nM, Emax = 355%
- Compuesto C-9: EC150 = 33nM, Emax = 322%
- Compuesto C-11: EC150 = 7.4nM, Emax = 356%
- Compuesto C-12: EC150 = 140nM, Emax = 256%
- 10 Compuesto C-21: EC150 = 36nM, Emax = 338%
- Compuesto C-24: EC150 = 17nM, Emax = 237%
- Compuesto C-29: EC150 = 8.3nM, Emax = 349%
- Compuesto C-32: EC150 = 68nM, Emax = 253%
- Compuesto C-33: EC150 = 52nM, Emax = 329%
- 15 Compuesto C-37: EC150 = 1.3nM, Emax = 349%
- Compuesto C-39: EC150 = 35nM, Emax = 279%
- Compuesto C-63: EC150 = 16nM, Emax = 331%
- Compuesto C-70: EC150 = 4.2nM, Emax = 335%
- Compuesto C-88: EC150 = 120nM, Emax = 298%
- 20 Compuesto C-89: EC150 = 470nM, Emax = 242%
- Compuesto C-94: EC150 = 12nM, Emax = 352%
- Compuesto C-95: EC150 = 17nM, Emax = 309%
- Compuesto C-96: EC150 = 99nM, Emax = 326%
- Compuesto C-98: EC150 = 1700nM, Emax = 165%
- 25 Compuesto C-99: EC150 = 170nM, Emax = 205%
- Compuesto C-100: EC150 = 590nM, Emax = 212%
- Compuesto C-106: EC150 = 690nM, Emax = 278%
- Compuesto C-107: EC150 = 300nM, Emax = 232%
- Compuesto C-118: EC150 = 2.1nM, Emax = 334%
- 30 Compuesto C-119: EC150 = 130nM, Emax = 237%
- Compuesto D-1: EC150 = 430nM, Emax = 182%
- Compuesto D-2: EC150 = 220nM, Emax = 255%
- Compuesto D-3: EC150 = 220nM, Emax = 192%
- Compuesto D-4: EC150 = 70nM, Emax = 207%
- 35 Compuesto D-7: EC150 = 1600nM, Emax = 285%
- Compuesto D-8: EC150 = 39nM, Emax = 244%
- Compuesto D-9: EC150 = 380nM, Emax = 186%

- Compuesto D-12: EC150 = 69nM, Emax = 226%
- Compuesto D-16: EC150 = 8.5nM, Emax = 280%
- Compuesto D-17: EC150 = 11nM, Emax = 282%
- Compuesto D-18: EC150 = 21nM, Emax = 325%
- 5 Compuesto D-21: EC150 = 41nM, Emax = 351%
- Compuesto D-24: EC150 = 140nM, Emax = 198%
- Compuesto D-25: EC150 = 31nM, Emax = 225%
- Compuesto D-26: EC150 = 82nM, Emax = 282%
- Compuesto D-31: EC150 = 19nM, Emax = 314%
- 10 Compuesto D-33: EC150 = 52nM, Emax = 220%
- Compuesto D-39: EC150 = 0.6nM, Emax = 310%
- Compuesto D-41: EC150 = 8300nM, Emax = 159%
- Compuesto D-42: EC150 = 260nM, Emax = 187%
- Compuesto D-43: EC150 = 8.4nM, Emax = 270%
- 15 Compuesto D-49: EC150 = 3.5nM, Emax = 263%
- Compuesto D-50: EC150 = 11nM, Emax = 225%
- Compuesto D-52: EC150 = 2800nM, Emax = 169%
- Compuesto D-54: EC150 = 110nM, Emax = 252%
- Compuesto D-55: EC150 = 2700nM, Emax = 177%
- 20 Compuesto D-56: EC150 = 68nM, Emax = 211%
- Compuesto D-58: EC150 = 66nM, Emax = 224%
- Compuesto D-62: EC150 = 80nM, Emax = 267%
- Compuesto D-65: EC150 = 42nM, Emax = 252%
- Compuesto D-70: EC150 = 180nM, Emax = 214%
- 25 Compuesto D-71: EC150 = 860nM, Emax = 174%
- Compuesto D-72: EC150 = 220nM, Emax = 192%
- Compuesto D-73: EC150 = 17nM, Emax = 254%
- Compuesto D-102: EC150 = 4300nM, Emax = 172%
- Compuesto D-103: EC150 = 110nM, Emax = 238%
- 30 Compuesto D-107: EC150 = 26nM, Emax = 249%
- Compuesto D-108: EC150 = 3.3nM, Emax = 301%
- Compuesto D-109: EC150 = 18nM, Emax = 270%
- Compuesto D-110: EC150 = 270nM, Emax = 220%
- Compuesto D-111: EC150 = 150nM, Emax = 238%
- 35 Método de preparación de AMPK humana $\alpha 2\beta 2\gamma 1$

Las moléculas de ADNc de longitud completa de AMPK $\beta 2$ humana (NM_005399.3) y AMPK $\alpha 2$ humana (NM_006252.3) se insertaron en el MCS1 y MCS2 del vector pETDuet-1 para preparar un plásmido de expresión de

5 AMPK β 2 humana y AMPK α 2 humana (6x marcador His en el extremo 5'). El plásmido se co-transfectó con un plásmido de expresión, en el cual el ADNc de longitud completa de AMPK γ 1 humana (NM_002733.3) había sido insertado en pET28b(+), en BL21 CodonPlus (DE3)-RIL para obtener una cepa de expresión. La cepa de expresión se cultivó en medio TB, seguida por inducción con 0.5 mM de IPTG, y se cultivó a 25°C durante 3 horas y luego se cosechó. Después de la ultrasonificación, el sobrenadante se recogió y se aplicó una columna Histrap (GE) y columna RESOUCECE Q 6 ml (GE) para preparar 12.5 mg de muestra purificada que contenía tres tipos de subunidad de 1.8 L de caldo.

Método de preparación de CaMKK2 humana usada para impartir actividad a AMPK

10 Un vector de expresión, en el cual el ADNc de longitud completa de CAMKK β humana (NM_172226.1) había sido insertado en pGEX-6P-3, fue transfectado en BL21 Star (DE3). La cepa de expresión se cultivó en medio TB, seguida por inducción con 0.5 mM de IPTG, y se cultivó a 25°C durante 3 horas y luego se cosechó. Después de la ultrasonificación, el sobrenadante se recogió y se aplicó a una columna GSTrap FF (GE) para preparar 14 mg de CAMKK β fusionada a GST a partir de 720 ml de caldo.

Método de evaluación de un activador para proteína cinasa activada por AMP (AMPK)

15 Ejemplo de prueba 2

AMPK α 2 β 2 γ 1 humana preparada en *Escherichia coli* no fue fosforilada y no exhibió actividad. Así, un tratamiento de fosforilación se llevó a cabo como pre-tratamiento.

20 AMPK α 2 β 2 γ 1 humana en una cantidad para dar una velocidad de conversión de aproximadamente 10% por reacción durante 2 horas, y CaMKK2 en una cantidad capaz de impartir suficientemente actividad a AMPK durante una hora se mezclaron en una solución reguladora de pH que consistía en una solución reguladora de pH de 50 mM de HEPES-NaOH (pH 7.0), 100 mM de NaCl, 5 mM de cloruro de magnesio, 0.1% de albúmina de suero bovino, 0.2 mM de ortovanadato (V) de sodio, 1 mM de ácido etilenglicol bis (éter 2-aminoetilico)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 5 mM de β -glicerofosfato disódico, 1 mM de ditiotreitól y 0.2 mM de ATP, y el líquido obtenido se dejó reposar a 25°C durante 1 a 1.5 horas para fosforilar suficientemente AMPK.

25 Después de eso, el líquido de enzima, el cual había sido sometido a tratamiento de fosforilación, un compuesto disuelto en DMSO se añadió para obtener una concentración de DMSO de 1%. El líquido obtenido se dejó reposar durante 10 minutos.

30 Al líquido, una solución de sustrato que consistía en una solución reguladora de pH de 50 mM de HEPES-NaOH (pH 7.0), 100 mM de NaCl, 10 mM de cloruro de magnesio, 0.1% de albúmina de suero bovino, 0.2 mM de ortovanadato de sodio (V), 1 mM de ácido etilenglicol-bis (éter 2-aminoetilico)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA), 5 mM de β -glicerofosfato disódico, 2 mM de ditiotreitól, 0.4 mM de ATP y 3 μ M de FL-péptido 7 (fabricado por Caliper Life Sciences, Inc.) se añadió en cantidad igual (10 μ l en total). El líquido obtenido se dejó reaccionar a 25°C durante 2 horas, y se añadieron después al mismo 10 μ l de EDTA 20 mM para detener la reacción.

35 Para detectar los sustratos fluorescentes fosforilados, el líquido de reacción se aplicó a un dispositivo de medición, LabChip EZ Reader II fabricado por Caliper Life Science, Inc., para detectar la fluorescencia usando diferencias en movilidad debido a diferencias en carga. Las condiciones de ajuste para el dispositivo fueron presión, -1.5 PSI; voltaje corriente arriba, -2250 V; voltaje corriente abajo, -400 V; tiempo de inmersión post-regulador de pH de muestra, 40 segundos, retraso final, 120 segundos; y orden pico, producto primero.

40 Una velocidad de conversión se calculó a partir de las alturas pico del sustrato y producto resultantes. La velocidad de conversión cuando no contenía un compuesto se usó como un control, y una curva dependiente de concentración se hizo al graficar la velocidad de incremento en actividad al control a cada concentración de un compuesto. La concentración de compuesto que mostraba 150% en relación con el control (100%) se usó como el valor EC 150, y la velocidad máxima de incremento de actividad dentro del intervalo de medición se usó como Emax.

Los resultados del ejemplo de prueba 2 se muestran a continuación.

45 Compuesto A-1: EC150 = 130nM, Emax = 394%

Compuesto A-2: EC150 = 74nM, Emax = 406%

Compuesto B-101: EC150 = 1300nM, Emax = 212%

Compuesto B-108: EC150 = 410nM, Emax = 341%

Compuesto B-119: EC150 = 240nM, Emax = 242%

50 Compuesto C-4: EC150 = 4.3nM, Emax = 292%

Compuesto C-12: EC150 = 130nM, Emax = 293%

Compuesto C-94: EC150 = 59nM, Emax = 325%

Compuesto C-106: EC150 = 580nM, Emax = 290%

Compuesto D-49: EC150 = 54nM, Emax = 420%

5 Como se puede ver de los ejemplos de prueba anteriores, los compuestos de la presente invención tienen un excelente efecto activador tanto en un trímero de AMPK α 1 como un trímero de AMPK α 2.

La utilidad como un medicamento puede examinarse mediante las siguientes pruebas, etc.

Prueba MBI fluorescente de CYP3A4

10 La prueba MBI fluorescente de CYP3A4 es una prueba para investigar el incremento de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto mediante reacción de metabolismo, y la prueba se llevó a cabo usando, como enzima CYP3A4 expresada en *Escherichia coli* y empleando, como un índice, una reacción en la cual 7-benciloxitrifluorometilcumarina (7-BFC) se desbencila por la enzima CYP3A4 para producir un metabolito, 7-hidroxitrifluorometilcumarina (HFC) que emite luz fluorescente.

15 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 5.6 μ mol/L de 7-BFC; tiempo de pre-reacción, 0 ó 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (enzima expresada en *Escherichia coli*), en pre-reacción 62.5 pmol/mL, en reacción 6.25 pmol/mL (una dilución de 10 veces); concentración de fármaco de prueba, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 μ mol/L (seis puntos).

20 Una enzima en un regulador de pH K-Pi (pH 7.4) y una solución de fármaco de prueba como una solución de pre-reacción se añadieron a una placa de 96 pocillos a la composición de la pre-reacción, una parte de ésta se transfirió a otra placa de 96 pocillos de tal manera que fuera diluida 1/10 con un sustrato y un regulador de pH K-Pi, NADPH como un co-factor se añadió para iniciar una reacción como un índice (sin preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de una reacción, se añadió acetonitrilo/0.5 mol/L Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una solución de preincubación restante para iniciar una pre-incubación (con preincubación) y, después de un tiempo predeterminado de una preincubación, una parte se transfirió a otra placa de tal manera que se diluyera 1/10 con un sustrato y un regulador de pH K-Pi para iniciar una reacción como un índice.
25 Después de un tiempo predeterminado de una reacción, se añadió acetonitrilo, 0.5 mol/L de Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 para detener la reacción. Para la placa en la cual cada reacción de índice se había llevado a cabo, un valor fluorescente de 7-HFC que es un metabolito se midió con un lector de placa fluorescente. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm).

30 La adición de sólo DMSO que es un solvente que disuelve un fármaco a un sistema de reacción se adoptó como un control (100%), la actividad restante (%) se calculó a cada concentración de un fármaco de prueba añadido como la solución, y la IC₅₀ se calculó mediante presunción inversa por un modelo logístico usando una concentración y una velocidad de inhibición. Cuando una diferencia entre valores IC₅₀ es 5 μ M o más, esto se definió como (+) y, cuando la diferencia es 3 μ M o menos, esto se definió como (-).

Prueba de inhibición de CYP

35 Usando microsoma hepático humano agrupado disponible comercialmente, y empleando, como marcadores, 7-etoxirresorufina O-distilación (CYP1A2), tolbutamida metil-hidroxilación (CYP2C9), mefenitoína 4'-hidroxilación (CYP2C19), dextrometorfan O-desmetilación (CYP2D6), y terfenadina hidroxilación (CYP3A4) como reacciones de metabolismo de sustrato típicas de cinco formas de enzima CYP humanas principales (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó un grado inhibitorio de cada cantidad de producción de metabolito por un compuesto de prueba.

40 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0.5 μ mol/L de etoxirresorufina (CYP1A2), 100 μ mol/L de tolbutamida (CYP2C9), 50 μ mol/L de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 μ mol/L de dextrometorfano (CYP2D6), 1 μ mol/L de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, microsoma hepático humano agrupado 0.2 mg de proteína/mL; concentración de fármaco de prueba, 1, 5, 10, 20 μ mol/L /cuatro puntos).

45 Cada cinco tipos de sustratos, microsoma hepático humano o un fármaco de prueba en 50 mM de regulador de pH Hepes como una solución de reacción se añadieron a una placa de 96 pocillos en la composición como la descrita arriba, NADPH, como un cofactor se añadió para iniciar reacciones de metabolismo como marcadores y, después de la incubación a 37°C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3,000 rpm durante 15 minutos, resorufina (metabolito de CYP1A2) en el sobrenadante se cuantificó mediante un contador de varias marcas fluorescentes e hidróxido de tributamida (metabolito de CYP2C9), 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito CYP2C19), dextrometorfano (metabolito CYP2D6) y alcohol de terfenadina (metabolito de CYP3A4) se cuantificaron por LC/MS/MS.
50

La adición de sólo DMSO que era un solvente que disolvía un fármaco a un sistema de reacción se adoptó como un control (100%), actividad restante (%) se calculó a cada concentración de un fármaco de prueba añadido como la solución e IC₅₀ se calculó mediante presunción inversa por un modelo logístico usando una concentración y una

velocidad de inhibición.

Prueba FAT

Cada 20 μL de *Salmonella typhimurium* almacenada por congelación (cepa TA98 y TA100) se inoculó en 10 mL de medio nutriente líquido (2.5% de caldo nutriente Oxoid No. 2), y los cultivos se incubaron a 37°C bajo agitación durante 10 horas. 9 mL del cultivo de TA98 se centrifugaron (2000 x g, 10 minutos) para remover medio, y las bacterias se suspendieron en 9 mL de regulador de pH Micro F (K_2HPO_4 : 3.5 g/L, KH_2PO_4 : 1 g/L, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$: 1 g/L, citrato trisódico dihidratado: 0.25 g/L, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 0.1 g/L), y la suspensión se añadió a 110 mL de medio Exposure (regulador de pH Micro F que contenía biotina: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, histidina: 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, glucosa: 8 mg/mL). Se añadieron 3.16 mL de un cultivo de TA100 a 120 mL de medio Exposure para preparar la solución bacteriana de prueba. Se mezclaron 588 μL de la solución bacteriana de prueba (o solución mixta de 498 μL de la solución bacteriana de prueba y 90 μL de la mezcla S9 en caso de que un sistema de activación metabólico se usara) con cada 12 μL de la siguiente solución: solución de DMSO de la sustancia de prueba (ocho niveles de dosis a partir de dosis máxima 50 mg/mL a una relación de 2 veces); DMSO como control negativo; 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de solución de DMSO de 4-nitroquinolina-1-óxido como control positivo para TA98 sin sistema de activación metabólica; 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de solución de DMSO de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida como control positivo para TA100 sin sistema de activación metabólica; 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de solución en DMSO de 2-aminoantraceno como control positivo para TA98 con sistema de activación metabólica; o 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de solución DMSO de 2-aminoantraceno como control positivo para TA100 con sistema de activación metabólica. 12 μL de la solución y 588 μL de la solución bacteriana de prueba (una solución mixta de 498 μL de la solución bacteriana de prueba y 90 μL de mezcla S9 con condición de activación metabólica) se mezclaron e incubaron a 37°C bajo agitación durante 90 minutos. 460 μL de la solución bacteriana expuesta a la sustancia de prueba se mezclaron con 2300 μL de medio indicador (regulador de pH Micro F que contenía biotina: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, histidina: 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, glucosa: 8 mg/mL, púrpura crisol bromo: 37.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cada 50 μL se dispensaron en 48 pocillos por dosis en las placas de micropocillos, y se sometieron a cultivo estacionario a 37°C durante 3 días. Un pocillo que contenía las bacterias, el cual ha obtenido la capacidad de proliferación por mutación en el gen que codifica para aminoácido (histidina) sintetasa, cambia en color de púrpura a amarillo debido al cambio de pH. El número de los pocillos amarillos entre los 48 pocillos totales por dosis se contó, y se evaluó la mutagenicidad al comparar con el grupo de control negativo.

Prueba de solubilidad

La solubilidad de un compuesto se determinó bajo una condición en la cual se añadieron 1% de DMSO. Se prepararon 10 mM de solución de compuesto usando DMSO, y luego 6 μL de la solución de compuesto se añadieron a 594 μL de jugo intestinal artificial en pH 6.8 (a 250 mL de 0.2 mol/L de solución de reactivo de fosfato diácido de potasio se añadieron 118 mL de 0.2 mol/L de solución de reactivo de NaOH y agua para proporcionar un volumen final de 1000 mL). Después de reposar a 25 grados Celsius durante 16 horas, la solución mixta se filtró con solución. El filtrado se diluyó dos veces con metanol/agua (1/1), y luego una concentración en la filtración se midió con HPLC o LC/MS/MS mediante el método de calibración absoluta.

Prueba de estabilidad metabólica

Usando microsomas hepáticos humanos agrupados disponibles comercialmente, se hizo reaccionar un compuesto de prueba durante un tiempo constante, una velocidad restante se calculó al comparar una muestra reaccionada y una muestra no reaccionada, de esta manera, se evaluó un grado de metabolismo en hígado.

Una reacción se llevó a cabo (reacción oxidante) a 37°C durante 0 minuto o 30 minutos en presencia de 1 mmol/L de NADPH en 0.2 mL de un regulador de pH (50 mmol/L de Tris-HCl pH 7.4, 150 mmol/L de cloruro de potasio, 10 mmol/L de cloruro de magnesio) que contenía 0.5 mg de proteína/mL de microsomas de hígado humano. Después de la reacción, 50 μL de la solución de reacción se añadieron a 100 μL de un metanol/acetoneitrilo = 1/1 (v/v), se mezclaron y centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de prueba en el sobrenadante se cuantificó mediante LC/MS/MS, y una cantidad restante del compuesto de prueba después de la reacción se calculó, dejando una cantidad de compuesto en tiempo de reacción de minuto 0 como de 100%. La reacción de hidrólisis se llevó a cabo en ausencia de NADPH y la reacción de glucuronidación se llevó a cabo en presencia de 5 mM de ácido UDP-glucurónico en lugar de NADPH, seguido por operaciones similares.

Prueba hERG

Para los efectos de evaluar el riesgo de una prolongación de intervalo QT de electrocardiograma, los efectos en la corriente de K^+ rectificadora retrasada (I_{Kr}), la cual juega un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, se estudiaron usando células HEK293 que expresaban el canal del gen relacionado con éter a-go-go humano (hERG).

Después de que una célula se retuvo a un potencial de membrana de -80 mV por el método de pinza de parche de célula entera usando un sistema de pinza de parche automático (PatchXpress 7000A Axon Instruments Inc.), I_{Kr} inducida por la estimulación de pulsos de despolarización a +40 mV durante 2 segundos y, además, estimulación por pulsos de repolarización a -50 mV durante 2 segundos fue registrada. Una vez que la corriente generada se estabilizó, una solución extracelular (NaCl 135 mmol/L, KCl : 5.4 mmol/L, NaH_2PO_4 : 0.3 mmol/L, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: 1.8 mmol/L, $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: 1 mmol/L, glucosa: 10 mmol/L, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etansulfónico): 10 mmol/L, pH=7.4) en

la cual el compuesto de prueba había sido disuelto a una concentración objetivo se aplicó la célula bajo la condición de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del registro de la I_{kr} , un valor absoluto de la corriente pico de cola se midió con base en el valor de corriente en el potencial de membrana en descanso usando un software de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, el % de inhibición con relación a la corriente pico de cola antes de la aplicación de la sustancia de prueba se calculó, y se comparó con el grupo al que se aplicó vehículo (solución de sulfóxido de dimetilo al 0.1%) para evaluar la influencia de la sustancia de la prueba en I_{kr} .

Prueba de solubilidad de polvo

Cantidades adecuadas de las sustancias de prueba se pusieron en recipientes adecuados. A los recipientes respectivos se les añadieron 200 μ L de fluido JP-1 (cloruro de sodio 2.0 g, ácido clorhídrico 7.0 mL y agua para alcanzar 1000 mL), 200 μ L de fluido JP-2 (regulador de pH de fosfato (pH 6.8) 500 mL y agua 500 mL), y 200 μ L de 20 mmol/L de TCA (taurocolato de sodio)/fluido JP-2 (TCA 1.08 g y agua para alcanzar 100 mL). En caso de que el compuesto de prueba se disolviera después de la adición del fluido de prueba, el polvo a granel se añadió según fuera adecuado. Los recipientes fueron sellados, y agitados durante 1 hora a 37°C. Las mezclas se filtraron, y 100 μ L de metanol se añadieron a cada uno del filtrado (100 μ L) de tal manera que los filtrados se diluyeran dos veces. La relación de dilución se cambió si era necesario. Después de la confirmación de que no había burbujas y precipitados, los recipientes se sellaron y agitaron. La cuantificación se llevó a cabo mediante HPLC con un método de calibración absoluta.

Prueba BA

Materiales y métodos para estudios sobre absorción oral

(1) Animales: ratones o ratas

20 (2) Crianza de animales:

Los ratones y ratas tuvieron acceso libre a alimento sólido y agua de la llave embotellada y esterilizada.

(3) Establecimiento de dosis y composiciones de grupo:

Oral o intravenosamente administrada a una dosis predeterminada; las composiciones de grupo fueron como se muestra abajo (la dosis depende del compuesto)

25 Oral: 1 a 30 mg/kg (n=2 a 3)

Intravenoso: 0.5 a 10 mg/kg (n=2 a 3)

(4) Preparación para formulación de dosificación:

Para administración oral, en un estado de solución o suspensión; para administración intravenosa, en un estado solubilizado

30 (5) Procedimiento de dosificación:

En un estudio de administración oral, la suspensión de prueba se dosificó al estómago de ratas usando un tubo de alimentación forzada. En el estudio de administración intravenosa, la solución de prueba se dosificó a ratas por medio de la vena de la cola usando una jeringa con una aguja.

(6) Elementos de evaluación:

35 Se tomó sangre en cada punto de tiempo, y la concentración en plasma de la sustancia de prueba se determinó mediante un sistema LC/MS/MS.

(7) Análisis de los datos:

40 Con respecto a la transición de la concentración en plasma, área bajo la concentración de plasma-curva de tiempo (AUC, por sus siglas en inglés) se calculó por medio del programa WinNonlin[®] respectivamente. La biodisponibilidad (BA, por sus siglas en inglés) se calculó usando valores AUC en estudio de administración oral y el estudio de administración intravenosa.

Prueba Ames de fluctuación

45 En 10 ml de medio líquido nutriente (2.5% de caldo nutriente Oxoid No. 2), 20 μ L de *Salmonella typhimurium* almacenada por congelación (cepa TA 98, cepa TA 100) es sembrado, y el medio es precultivado con agitación a 37°C durante 10 horas. Para la cepa TA 98, 9 mL de líquido bacteriano es centrifugado (2000 x g, 10 min) para remover caldo. Las bacterias se suspenden en 9 mL de solución reguladora de pH Micro F (K_2HPO_4 : 3.5 g/L, KH_2PO_4 : 1 g/L, $(NH_4)_2SO_4$: 1 g/L, citrato trisódico dihidratado: 0.25 g/L, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0.1 g/L), y la suspensión se añade a 110 mL de medio Exposure (solución reguladora de pH Micro F que contenía biotina: 8 μ g/mL, histidina: 0.2 μ g/mL y glucosa: 8 mg/mL). Para la cepa TA 100, 3.16 mL de líquido bacteriano se añaden a 120 mL de medio Exposure para preparar un

5 líquido bacteriano de prueba. Cada 12 µL de una solución de un compuesto de la presente invención en DMSO (una dilución de pocas etapas a partir de una dosis máxima de 50 mg/mL a una relación común de 2 ó 3); DMSO como un control negativo, una solución de 50 µg/mL de 4-nitroquinolina-1-óxido en DMSO para la cepa TA 98 y una solución 0.25 µg/mL de 2-(2-furil)-3-(5-nitro-2-furil)acrilamida en DMSO para la cepa TA 100 bajo condiciones de activación no metabólicas, una solución de 40 µg/mL de 2-aminoantraceno en DMSO para la cepa TA 98 y una solución de 20 µg/mL de 2-aminoantraceno en DMSO para la cepa TA 100 bajo las condiciones de activación metabólica como controles positivos se mezcla con 588 µL de un líquido bacteriano de prueba (un líquido mixto de 498 µL de líquido bacteriano de prueba y 90 µL de mezcla S9 bajo condiciones de activación metabólica), y el líquido obtenido se cultiva con agitación a 37°C durante 90 minutos. Un líquido bacteriano expuesto a un compuesto de la presente invención, 460 µL, se mezcla con 2300 µL de medio indicador (solución reguladora de pH Micro F que contenía biotina: 8 µg/mL, histidina: 0.2 µg/mL, glucosa: 8 mg/mL y púrpura bromocresol: 37.5 µg/mL), y 50 µL cada uno de líquido obtenido se dispersa en una microplaca de 48 pocillos/dosis. La placa se cultiva estática a 37°C durante 3 días. Un pocillo que contiene bacterias que adquieren la capacidad de proliferar por mutación de un gen de enzima sintetizadora de aminoácido (histidina) se cambia de púrpura a amarillo por cambios de pH. Por lo tanto, el número de pocillos de proliferación de bacterias cuyo color se haya cambiado a amarillo, de 48 pocillos por dosis es contado, y se compara con aquél del grupo de control negativo para evaluación. La mutagénesis negativa se muestra como (-), y positiva se muestra como (+).

Ejemplo de formulación 1

Se prepara una cápsula de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

	Dosis (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
almidón (seco)	200
Estearato de magnesio	10
Total	460 mg

Ejemplo de formulación 2

20 Se prepara una tableta usando los siguientes ingredientes:

	Dosis (mg/tableta)
Ingrediente activo	250
Celulosa (microcristalina)	400
Dióxido de silicio (ahumado)	10
Ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los ingredientes se mezclan y comprimen para formar tabletas, cada una de las cuales tiene un peso de 665 mg.

Ejemplo de formulación 3

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes ingredientes.

	Peso
Ingrediente activo	0.25
Etanol	25.75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	74.00
Total	100.00

25 El ingrediente activo y etanol se mezclan, y la mezcla se añade a una parte de propelente 22. La mezcla obtenida se enfría a -30°C, y se transfiere a una máquina envasadora. Por lo tanto, la cantidad que se requerirá se suministra a un recipiente de acero inoxidable, y se diluye con propelente restante. Una unidad de burbujeo se une al contenedor.

Ejemplo de formulación 4

Una tableta que contiene 60 mg de ingrediente activo se prepara como sigue.

Ingrediente activo	60 mg
30 Almidón	45 mg
Celulosa microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (una solución al 10% en agua)	4 mg

ES 2 573 412 T3

Carboximetil almidón de sodio	4.5 mg
Estearato de magnesio	0.5 mg
Talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

- 5 El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz U.S. No. 45 mallas y luego se mezclan adecuadamente. Una solución acuosa que contiene polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo obtenido, y la mezcla se pasa después a través de un tamiz U.S. de 14 mallas. Los gránulos obtenidos de esta manera se secan a 50°C y se pasan a través de un tamiz U.S. No. 18 mallas. El almidón de carboximetilo de sodio, estearato de magnesio y talco que se pasan a través de un tamiz U.S. No. 60 mallas por adelantado, se añaden a los gránulos, y la mezcla obtenida se mezcla y luego se comprime mediante una máquina de tabletas para obtener tabletas, cada una de las cuales tiene un peso de 150 mg.

Ejemplo de formulación 5

Se prepara una cápsula que contiene 80 mg de ingrediente activo como sigue.

Ingrediente activo	80 mg
15 Almidón	59 mg
Celulosa microcristalina	59 mg
Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

- 20 El ingrediente activo, almidón, celulosa y estearato de magnesio se mezclan y pasan a través de un tamiz U.S. No. 45 mallas, y cada 200 mg de la mezcla se llenan en una cápsula de gelatina dura.

Ejemplo de formulación 6

Se prepara un supositorio que contiene 225 mg de ingrediente activo como sigue.

Ingrediente activo	225 mg
Glicérido de ácido graso saturado	<u>2000 mg</u>
25 Total	2225 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz U.S. No. 60 malla y se suspende en un glicérido de ácido graso saturado, el cual había sido fundido por calentamiento mínimo por adelantado. Posteriormente, la mezcla resultante se pone en un molde con un peso aparente de 2 g y se enfría.

Ejemplo de formulación 7

- 30 Una suspensión que contiene 50 mg de ingrediente activo se prepara como sigue.

Ingrediente activo	50 mg
Carboximetilcelulosa de sodio	50 mg
Jarabe	1.25 ml
Solución de ácido benzoico	0.10 ml
35 Saborizante	q.v.
Pigmento	q.v.
Total después de añadir agua purificada	5 ml

- 40 El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz U.S. No. 45 malla y se mezcla con carboximetilcelulosa de sodio y jarabe para formar una pasta suave. La solución de ácido benzoico y el saborizante diluido con parte del agua son añadidos, y agitados. Una cantidad suficiente de agua se añade después a la misma para obtener un volumen requerido.

Ejemplo de formulación 8

Se prepara una formulación intravenosa como sigue.

Ingrediente activo	100 mg
Glicérido de ácido graso saturado	1000 ml

5 Una solución de los ingredientes descritos arriba se administra normalmente en forma intravenosa a un paciente a una velocidad de 1 ml por 1 minuto.

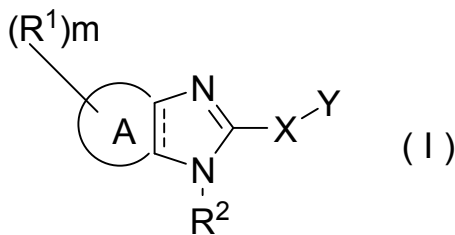
Aplicación industrial

Como es aparente a partir de los ejemplos de prueba anteriores, los compuestos de la presente invención muestran un efecto activador de AMPK. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son muy útiles como un agente terapéutico para diabetes tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión.

10

REIVINDICACIONES

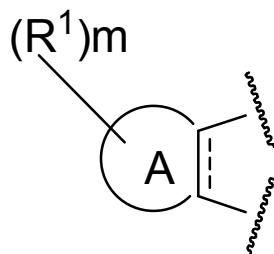
1. Un compuesto caracterizado porque es representado por la fórmula (I):



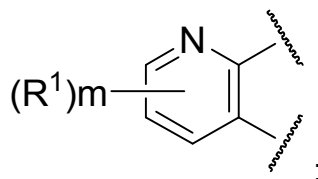
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

5 en donde

un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:



- 10 halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquilino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalqueniloxi sustituido o no sustituido, heterociclioxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, ariltio sustituido o no sustituido, heteroariltio sustituido o no sustituido, cicloalquiltio sustituido o no sustituido, cicloalqueniltio sustituido o no sustituido, heterocicliiltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, heterocicilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido;

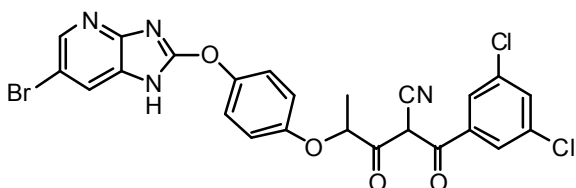
m es un entero de 1 a 3;

R² es hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;

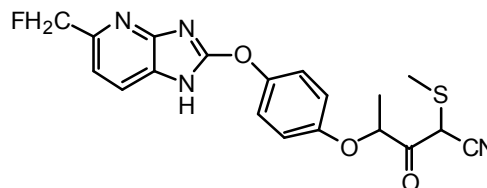
X es -O-; y

Y es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

25 con la condición de que se excluyan los compuestos mostrados a continuación:



y



en donde, a menos que se definan de otra manera, se aplican las siguientes definiciones:

“alquilo” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de C1 a C10;

“alquenilo” se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado de C2 a C8 que tiene uno o más dobles enlaces;

“alquinilo” se refiere a un grupo alquinilo lineal o ramificado de C2 a C8 que tiene uno o más triples enlaces;

5 “cicloalquilo” tiene de C3 a C15 átomos de carbono;

“cicloalquenilo” tiene de C3 a C10 átomos de carbono;

“heterocíclico” se refiere a un grupo heterocíclico no aromático;

10 la parte alquilo de “alquilcarbonilo”, la parte alquenilo de “alquenilcarbonilo”, la parte cicloalquilo de “cicloalquilcarbonilo”, la parte cicloalquenilo de “cicloalquenilcarbonilo” y la parte heterocíclico de “heterocíclicarbonilo”, se refieren, respectivamente, al “alquilo” anterior, el “alquenilo” anterior, el “cicloalquilo” anterior, el “cicloalquenilo” anterior y el “heterocíclico” anterior;

la parte alquilo de “alquiloxi”, “alquiltio”, “alquilsulfonilo” y “alquiloxicarbonilo” se refiere al “alquilo” anterior;

la parte cicloalquilo de “cicloalquiloxi”, “cicloalquiltio” y “cicloalquilsulfonilo” se refiere al “cicloalquilo” anterior;

15 la parte cicloalquenilo de “cicloalqueniloxi”, “cicloalqueniltio” y “cicloalqueniilsulfonilo” se refiere al “cicloalquenilo” anterior;

la parte heterocíclico de “heterocícliciloxi”, “heterocícclitio” y “heterocícclisulfonilo” se refiere al “heterocíclico” anterior;

20 “alquilo sustituido”, “alquenilo sustituido”, “alquinilo sustituido”, “arilo sustituido”, “heteroarilo sustituido”, “cicloalquilo sustituido”, “cicloalquenilo sustituido”, “heterocíclico sustituido”, “alquiloxi sustituido”, “ariloxi sustituido”, “heteroariloxi sustituido”, “cicloalquiloxi sustituido”, “cicloalqueniloxi sustituido”, “heterocícliciloxi sustituido”, “alquiltio sustituido”, “ariltio sustituido”, “heteroariltio sustituido”, “cicloalquiltio sustituido”, “cicloalqueniltio sustituido”, “heterocícclitio sustituido”, “alquilsulfonilo sustituido”, “arilsulfonilo sustituido”, “heteroarilsulfonilo sustituido”, “cicloalquilsulfonilo sustituido”, “cicloalqueniilsulfonilo sustituido”, “heterocícclisulfonilo sustituido”, “acilo sustituido”, “carbamoilo sustituido”, “sulfamoilo sustituido” o “amino sustituido” pueden estar sustituidos con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por

a) halógeno;

25 b) hidroxilo;

c) carboxilo;

d) nitro;

e) ciano;

30 f) alquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterocíclico, amino sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de amino sustituido se selecciona entre alquilo, alquilsulfonilo, acilo o alquiloxicarbonilo), carbamoilo sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de carbamoilo sustituido se selecciona entre hidroxialquilo, alquiloxialquilo o alquiloxi), alquilcarbamoilo sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de alquilcarbamoilo sustituido se selecciona entre hidroxilo o alquilamino), alquiloicarbamoilo, acilamino sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de acilamino sustituido se selecciona entre hidroxilo, ciano, alquiloxi, amino sustituido o no sustituido [en donde el sustituyente de amino sustituido es alquilo]), alquiloxi, alquilsulfonilamino, alquiloicarbamilamino, hidroxiamino o alquiloxiamino;

g) alquenilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquenilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterocíclico;

40 h) alquinilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquinilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterocíclico;

i) arilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de arilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de alquilo sustituido se selecciona entre hidroxilo o alquiloxi), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterocíclico, alquiloxi, ariloxi, arilalquilo, carbamoilo, acilamino, alquilsulfonilamino o amino;

j) cicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de alquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, alquiloxi, acilamino, alquilamino o alquilcarboniloxi), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

heteroarilo, heterociclilo, carbamoiloxialquilo, acilamino, carbamoilo o alquilsulfonilamino;

k) cicloalquenilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquenilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, amino o acilamino;

5 l) heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heteroarilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (en donde el sustituyente de alquilo sustituido es carboxi), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo o alquilo;

10 m) heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heterociclilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo sustituido o no sustituido (en donde el sustituyente de alquilo sustituido es hidroxilo), arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, acilo, alquilamino, alquilo o acilamino;

n) alquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, alquilo carbonil, acilamino, carbamoilamino sustituido o no sustituido (en donde el sustituyente de carbamoilamino sustituido es alquilo) o acilo;

15 o) arilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de arilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

p) cicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

20 q) cicloalquenilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquenilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

r) heteroarilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heteroarilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

s) heterociclilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heterociclilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

25 t) arilalquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de arilalquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

u) arilalquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de arilalquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

30 v) cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquilalquilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxi, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo o heterociclilo;

w) sililo;

x) alquilamino sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquilamino sustituido se selecciona entre alquilo, heterociclilo, cicloalquilo o hidroxilo;

y) acilamino sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente de acilamino sustituido es carboxi;

35 z) arilamino;

aa) arilalquilamino;

bb) hidroxiamino;

cc) alquilo carbonilamino;

dd) alquilsulfonilamino;

40 ee) carbamoilamino sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente de carbamoilamino sustituido es bencilo;

ff) heterociclilo carbonilamino;

gg) arilsulfonilamino;

hh) heteroarilsulfonilamino;

ii) sulfamoilamino sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente de sulfamoilamino sustituido es alquilo;

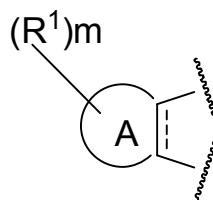
45 jj) carbamoilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de carbamoilo sustituido se selecciona entre hidroxilo,

- ciano, alquilo sustituido o no sustituido (en donde un sustituyente de alquilo sustituido se selecciona entre hidroxilo, alquilo, alquilamino o dimetilamino), arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, heterociclo, heterocicloalquilo, C₂H₄OH o alquilo;
- 5 kk) carbamoilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de carbamoilo sustituido se selecciona entre halógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- ll) acilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de acilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- mm) alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquilsulfonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- 10 nn) arilsulfonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de arilsulfonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- oo) cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquilsulfonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- 15 pp) cicloalquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquenoilsulfonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- qq) heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heteroarilsulfonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- 20 rr) heterocicloilsulfonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heterocicloilsulfonilo se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- ss) sulfamoilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de sulfamoilo sustituido se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o no sustituido (en donde el sustituyente de alquilo sustituido es hidroxilo), arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, heterociclo, acilo o C₂H₄OH;
- 25 tt) alquiloiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de alquiloiloxilcarbonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- uu) ariloiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de ariloiloxilcarbonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- vv) cicloalquiloiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquiloiloxilcarbonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- 30 ww) cicloalquenoiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de cicloalquenoiloxilcarbonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- 35 xx) heteroariloiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heteroariloiloxilcarbonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- yy) heterocicloiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, en donde un sustituyente de heterocicloiloxilcarbonilo sustituido se selecciona entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, nitro, ciano, alquilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo o heterociclo;
- 40 zz) alquiloilarilo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente de alquiloilarilo sustituido es acilamino;
- aaa) alquilsulfonilo;
- bbb) cicloalquilsulfonilo;
- ccc) arilsulfonilo;
- ddd) heteroarilsulfonilo;
- 45 eee) heterocicloilsulfonilo;
- fff) nitroso;
- ggg) alquenoiloxiloxi;

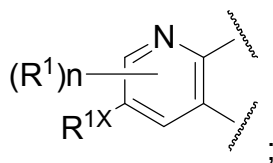
- hhh) azido;
 iii) isociano;
 jjj) isocianato;
 kkk) tiocianato;
 5 III) isotiocianato;
 mmm) mercapto;
 nnn) alquiltio;
 ooo) $P(=O)(OH)_2$;
 ppp) $P(=O)(OCH_2CH_3)_2$;
 10 qqq) $C(=O)C(=O)OH$;
 rrr) $C(CH_3)=N-O-CH_3$;
 sss) $C(CH_3)=N-OH$;
 ttt) formiloxi;
 uuu) haloformilo;
 15 vvv) oxalo;
 www) tioformilo;
 xxx) tiocarboxi;
 yyy) ditiocarboxi;
 zzz) tiocarbamoilo;
 20 aaaa) sulfino;
 bbbb) sulfo;
 cccc) sulfoamino;
 dddd) hidrazina;
 eeee) ureido;
 25 ffff) amidino;
 gggg) guanidina;
 hhhh) ftalimido;
 iii) oxo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

- 30 un grupo representado por la fórmula:

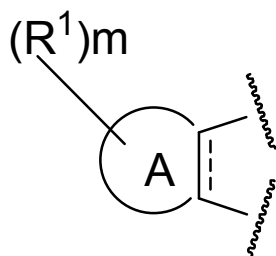


es un grupo representado por la fórmula:

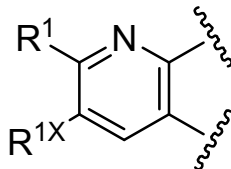


R^1 tiene el mismo significado que en la reivindicación 1; n es un entero de 0 a 2; y R^{1X} es halógeno.

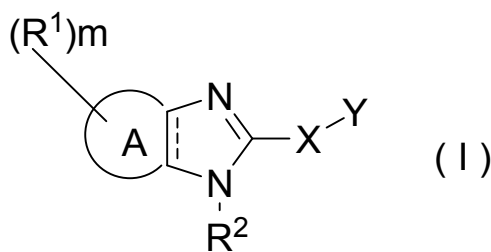
3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, caracterizados porque m es un entero de 1 a 3 o n es 1 ó 2; y por lo menos uno de R^1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido.
4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, caracterizados porque m es un entero de 1 a 3 o n es 1 ó 2; y al menos uno de R^1 es arilo sustituido o no sustituido.
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, caracterizados porque un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:



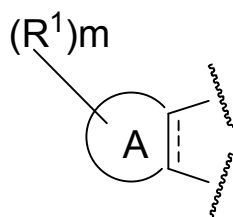
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, caracterizados porque R^1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido, y R^{1X} es halógeno.
7. Un compuesto representado por la fórmula (I):



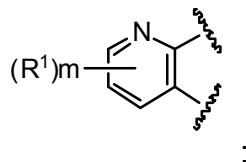
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

en donde

un grupo representado por la fórmula:



es un grupo representado por la fórmula:



;

5 R^1 es cada uno independientemente, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, heteroariloxi sustituido o no sustituido, cicloalquiloxi sustituido o no sustituido, cicloalquenoiloxi sustituido o no sustituido, heterocicliloxi sustituido o no sustituido, alquiltio sustituido o no sustituido, ariltio sustituido o no sustituido, heteroariltio sustituido o no sustituido, cicloalquiltio sustituido o no sustituido, cicloalquenoiltio sustituido o no sustituido, heterocicliltio sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, o amino sustituido o no sustituido;

15 m es un entero de 0 a 3.

R^2 es hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

X es $-O-$; e

Y es heterociclilo sustituido o no sustituido;

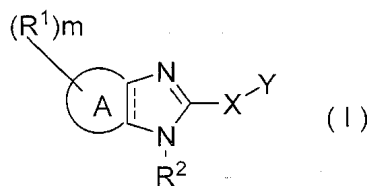
20 en donde los grupos "alquilo", "alqueno", "alquinilo", "cicloalquilo", "cicloalqueno" y "heterociclilo" y los sustituyentes de cada grupo químico se definen como en la reivindicación 1.

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

25 9. Un compuesto de conformidad cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes.

11. Un compuesto representado por la fórmula (I):

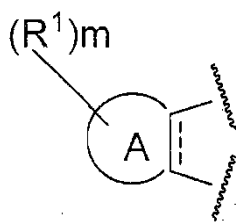


30

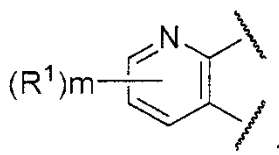
su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

en donde

un grupo representado por la fórmula



es un grupo representado por la fórmula



- 5 R^1 es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquinoxio sustituido o no sustituido, ariloxio sustituido o no sustituido, heteroariloxio sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquinoxio sustituido o no sustituido, heterocicliloxio sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, arililo sustituido o no sustituido, heteroarililo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquinoxio sustituido o no sustituido, heterocicliloxio sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, heteroarilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, cicloalquilsulfonilo sustituido o no sustituido, heterociclilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, carbamilo sustituido o no sustituido, sulfamilo sustituido o no sustituido o amino sustituido o no sustituido;
- 10
- 15 m es un número entero de 0 a 3;
- R^2 es hidrógeno, o alquilo sustituido o no sustituido;
- X es $-O-$; e
- Y es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido;
- 20 en donde los grupos “alquilo”, “alqueno”, “alquino”, “cicloalquilo”, “cicloalqueno” y “heterociclilo” y los sustituyentes de cada grupo químico se definen como en la reivindicación 1; para su uso en el tratamiento y/o prevención de la enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.
- 25 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde Y es arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.
13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde Y es heterociclilo sustituido o no sustituido.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque m es un entero de 1 a 2, y al menos uno de R^1 es halógeno.
- 30 15. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque m es un entero de 1 a 2, y al menos uno de R^1 es arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalqueno sustituido o no sustituido o heterociclilo sustituido o no sustituido.
16. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, caracterizado porque R^2 es hidrógeno.
17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque m es 2;
- 35 uno de R^1 es halógeno, y otro de R^1 es arilo sustituido o no sustituido;
- R^2 es hidrógeno;
- X es $-O-$; y
- Y es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.
18. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, su sal farmacéuticamente

aceptable o un solvato del mismo, donde la enfermedad es la diabetes.

- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, en donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad hipercolesterolemia y/o hipertensión.
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes.
- 10 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad, donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.
- 15 22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la diabetes.
- 20 23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad, donde la enfermedad se selecciona entre diabetes, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, obesidad, hipercolesterolemia y/o hipertensión.
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, o un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, su sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de la diabetes.