

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 788**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)	A61P 33/10	(2006.01)
A61K 31/416	(2006.01)	A61P 11/02	(2006.01)		
A61K 31/4178	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)		
A61K 31/4196	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)	A61P 25/20	(2006.01)		
A61K 31/46	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 27/12	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 31/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2012 PCT/JP2012/077393**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13061977**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12844230 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2752410**

54 Título: **Derivados heterocíclicos que tienen actividad antagonista del receptor de PGD2**

30 Prioridad:

25.10.2011 JP 2011233965

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

16.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HATA, KAYOKO;
MASUDA, MANAMI;
NAKAI, HIROMI;
TANIYAMA, DAISUKE;
TOBINAGA, HIROYUKI;
HATO, YOSHIO y
FUJIU, MOTOHIRO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 601 788 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos que tienen actividad antagonista del receptor de PGD2

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos que tienen actividad antagonista del receptor de PGD2 y a un uso medicinal de estos.

TÉCNICA ANTECEDENTE

10 La prostaglandina D2 (PGD2) es un producto metabólico de ácido araquidónico a través de PGG2 y PGH2, y es conocida por tener varias actividades fisiológicas potentes. Por ejemplo, en el Documento 1 No de Patente se describe que PGD2 participa en el sueño y en la secreción de hormonas del sistema nervioso central e inhibe la actividad de agregación plaquetaria, la contracción del músculo liso bronquial, la vasodilatación y constricción de los vasos sanguíneos, etc. en el sistema periférico. Además, se considera que PGD2 está implicada en la formación de una afección patológica de una enfermedad alérgica, tal como asma bronquial, ya que es un producto metabólico principal del ácido araquidónico producido de un mastocito, y tiene un potente efecto broncoconstrictor, lo cual genera un aumento de la permeabilidad vascular y migración de las células inflamatorias, tales como los eosinófilos.

15 Un receptor de DP (también denominado receptor de DP1) o un receptor de CRTH2 (también denominado receptor de DP2) es conocido como receptor de PGD2, pero estos son receptores completamente diferentes. El documento WO2007/029629 (Documento 1 de Patente) describe compuestos de indazol, etc. que tienen actividad antagonista del receptor de DP, pero no describe que los compuestos tienen actividad antagonista del receptor de CRTH2. De modo similar, el documento WO2007/010964 (Documento 2 de Patente) describe derivados de indol que tienen actividad antagonista del receptor de DP, y el documento WO2007/010965 (Documento 3 de Patente) describe derivados de azaindol que tienen actividad antagonista del receptor de DP, pero ninguno de los documentos describe que los derivados de indol o azaindol tienen actividad antagonista del receptor de CRTH2.

25 Por otro lado, el documento WO2003/097598 (Documento 4 de Patente) describe compuestos de indazol que tienen actividad antagonista del receptor de CRTH2, pero no describe que los compuestos tienen actividad antagonista del receptor de DP. De modo similar, el documento WO2005/123731 (Documento 5 de Patente) describe derivados de azaindol que tienen actividad antagonista del receptor de CRTH2, y el documento WO2006/034419 (Documento 6 de Patente) describe derivados de indol que tienen actividad antagonista del receptor de CRTH2, pero ninguno de los documentos describe que los derivados de azaindol o indol tienen actividad antagonista del receptor de DP.

30 Además, el documento WO2005/019208 (Documento 7 de Patente) describe derivados de indol que tienen actividad inhibidora de la reabsorción de noradrenalina, y el Documento 2 No de Patente describe derivados de indol que tienen actividad de agregación antiplaquetaria.

REFERENCIAS A LA TÉCNICA ANTERIOR [Documento de Patente]

- [Documento 1 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2007/029629.
- [Documento 2 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2007/010964.
- 35 [Documento 3 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2007/010965.
- [Documento 4 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2003/097598.
- [Documento 5 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2005/123731.
- [Documento 6 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2006/034419.
- [Documento 7 de Patente] Panfleto de Publicación Internacional nº 2005/019208.
- 40 [Documento no patente]
- [Documento 1 no patente] Pharmacol. Rev., 1994, 46, p. 205-229
- [Documento 2 no patente] Farmaco, 2000, 55(1), p. 56-64

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMA A RESOLVER

45 La presente invención proporciona derivados heterocíclicos que tienen actividad antagonista del receptor de DP, actividad antagonista del receptor de CRTH2 y/o actividades antagonistas contra el receptor de DP y el receptor de

CRTH2. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene los mencionados compuestos. La mencionada composición farmacéutica es útil como agente terapéutico para las enfermedades alérgicas.

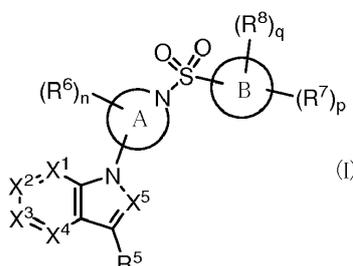
MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

5 Los presentes inventores encontraron que los siguientes derivados heterocíclicos tienen una fuerte actividad antagonista del receptor de DP, actividad antagonista del receptor de CRTH2 y/o actividades antagonistas contra el receptor de DP y el receptor de CRTH2. Los presentes inventores también encontraron que la composición farmacéutica que contiene los siguientes derivados heterocíclicos es eficaz como agente terapéutico para las enfermedades alérgicas.

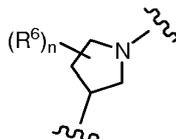
10 La presente invención se refiere a los siguientes 1) a 22).

1) Un compuesto de fórmula general (I):

[Fórmula Química 1]



en la que el anillo A es



15 el anillo B es un carbociclo aromático, un carbociclo no aromático, un heterociclo aromático o un heterociclo no aromático;

-X¹ = es -N= o -C(R¹)=;

-X² = es -N= o -C(R²)=;

20 -X³ = es -N= o -C(R³)=;

-X⁴ = es -N= o -C(R⁴)=;

-X⁵ = es -N= o -C(R¹²)=;

en los que el número de "-N=" en el anillo en -X¹=, -X²=, -X³= y -X⁴= es 0, 1 o 2;

25 R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido; o

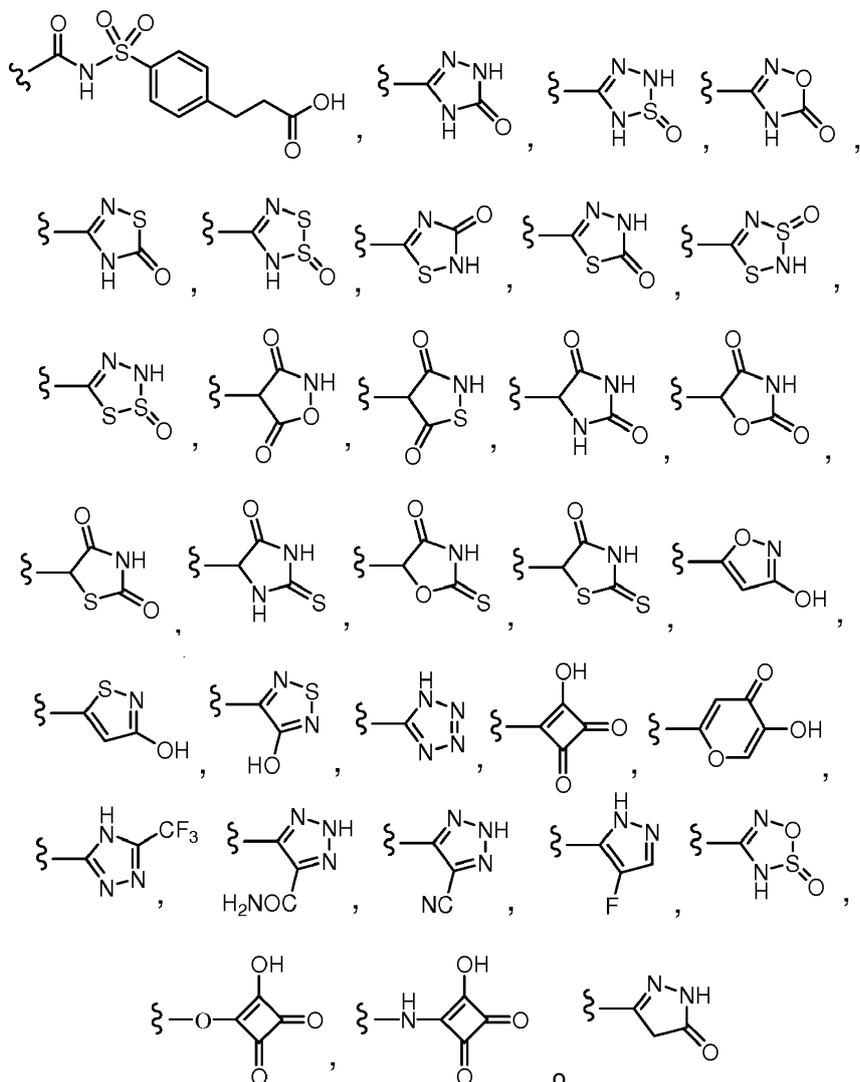
30 dos grupos seleccionados de R¹, R², R³ y R⁴ que están unidos a átomos de carbono constituyentes del anillo vecinos se toman juntos para formar alquileo sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s);

R¹² es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ es la fórmula: -L-R⁹,

en la que R⁹ es carboxi, alquiloxicarbonilo, -CONHCN, -CONHSO₂Me, CONHOH, -CONHOMe, -CONHOt-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -NHCONH₂, NHCONMe₂, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OEt), -

P(=O)(OH)NH₂, P(=O)(OH)NHMe, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh,



5

-L- es alquileno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, o alquileno sustituido o no sustituido;

10 R⁶ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, formilo, formiloxi, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquinoxiloxi sustituido o no sustituido, alquiloxiloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquencilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquencilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilinsulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquencilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquiloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenciloxilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilinsulfanilo sustituido o no sustituido, alquencilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilinsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilinsulfinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxil aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxil no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxil aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxil no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxilcarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxilcarbonilo no aromático sustituido o no sustituido,

15

20

25

oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido; o

dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: =CR^{6a}R^{6b}, en la que R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o

dos de R⁶ unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alquileo sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s);

R⁷ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido oxi o carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido;

R⁸ es cada uno independientemente halógeno, hidroxil, carboxil, formil, formiloxil, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformil, tiocarboxil, ditiocarboxil, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxil sustituido o no sustituido, alquinoiloxil sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxil sustituido o no sustituido, alquenoilcarboniloxil sustituido o no sustituido, alquinoilcarboniloxil sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfinilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido;

n es 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0 o 1,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2) El compuesto según 1), en el que

-X¹=X²-X³=X⁴- es -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -N=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=N-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=C(R²)-N=C(R⁴)-, o -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=N-;

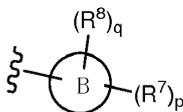
R⁵ es la fórmula: -L-R⁹,

en la que R⁹ es carboxil;

-L- es alquileo de C1-C3 sustituido o no sustituido; y

la fórmula:

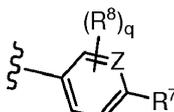
[Fórmula Química 4]



es la fórmula:

5

[Fórmula Química 5]



en la que R^7 , R^8 y q son como se definen en 1);

-Z= es $-C(R^{10})=$ o $-N=$;

10

15

20

25

30

35

40

45

R^{10} es un átomo de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, carboxilo, formilo, formiloxi, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquinilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquenilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquinilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxi aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil oxi aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicilil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterocicilil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3) El compuesto según 1) o 2), en el que $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ es $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$ y $-X^5=$ es $-N=$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 3), en el que $-X^5=$ es $-C(R^{12})=$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 4), en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 5), en el que R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido, o heterocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido; o

dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: =CR^{6a}R^{6b}, en la que R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o

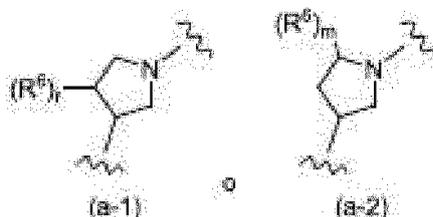
5 7) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 6), en el que p es 1 y R⁷ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo .

8) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 7), en el que q es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 9) El compuesto según cualquiera de 1) a 7), en el que q es 1 y R⁸ es halógeno o ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10) El compuesto según uno cualquiera de 1) a 9), en el que -X¹=X²-X³=X⁴- is-C(R¹)=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, R¹ y R⁴ son un átomo de hidrógeno, y R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno o alquilo sustituido o no sustituido; R⁴ es un átomo de hidrógeno; -L es metileno sustituido o no sustituido; R⁹ es carboxi, el anillo A es

15



en las que, m y r son independientemente 1 o 2, y m+r es 1,2, o 3,

R⁶ es cada uno independientemente halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido, el anillo B es



20 q es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de 1) a 10) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

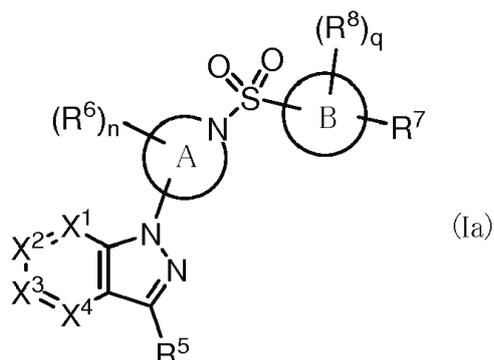
12) La composición farmacéutica según 11) para uso para inhibir un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2.

25 13) Un compuesto de uno cualquiera de 1) a 12) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2.

La presente descripción se refiere a los siguientes 1') a 20').

1') Un compuesto de fórmula general (Ia):

[Fórmula Química 7]



en la que:

el anillo A es un heterociclo no aromático que contiene nitrógeno o un heterociclo aromático que contiene nitrógeno;

5 el anillo B es un carbociclo aromático o un heterociclo aromático;

- X^1 = es -N= o -C(R¹)=;

- X^2 = es -N= o -C(R²)=;

- X^3 = es -N= o -C(R³)=;

- X^4 = es -N= o -C(R⁴)=;

10 en los que el número de “-N=” en el anillo en - X^1 =, - X^2 =, - X^3 = y - X^4 = es 0, 1 o 2;

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido; o dos grupos seleccionados de R¹ a R⁴ que están unidos a átomos de carbono constituyentes del anillo vecinos se toman juntos para formar alquileo sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s);

15 R⁵ es la fórmula: -L-R⁹,

en la que R⁹ es carboxi o un equivalente de carboxi;

-L- es alquileo sustituido o no sustituido, alquilenilo sustituido o no sustituido, o alquilenilo sustituido o no sustituido;

20 R⁶ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxi, formilo, formiloxi, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoxiloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoxilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoxilsulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquenoilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquinoxilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoxiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquinoxilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoxilsulfonilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxi aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxi aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo

sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterocicliil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido; o

5 dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: =CR^{6a}R^{6b}, en la que R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o

dos de R⁶ unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alquileno sustituido o no sustituido;

10 R⁷ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbocicliilo no aromático sustituido o no sustituido o carbocicliil oxi no aromático sustituido o no sustituido;

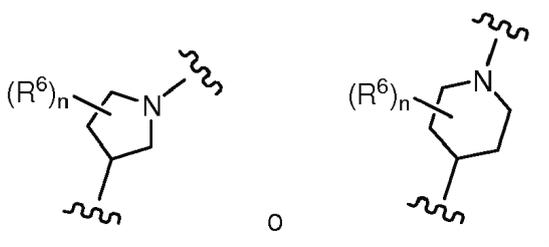
15 R⁸ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, formilo, formiloxilo, sulfanilo, sulfino, sulfuro, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alquenoiloxi sustituido o no sustituido, alquinoiloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenoilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquenoilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquinoilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquinoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquinoxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquenoilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquinoilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilsulfino sustituido o no sustituido, alquenoilsulfino sustituido o no sustituido, alquinoilsulfino sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, carbocicliilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicliilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicliilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil oxi aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil oxi aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbocicliil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterocicliil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterocicliil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido;

n es 0, 1, 2 o 3; y

q es 0, 1, 2 o 3; y

40 con la condición de que cuando el anillo A es un anillo representado por la fórmula:

[Fórmula Química 8]



entonces n sea 1, 2 o 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 3') El compuesto según 1') o 2'), en el que $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ is- $C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

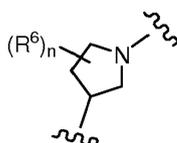
4') El compuesto según cualquiera de 1') a 3'), en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5') El compuesto según cualquiera de 1') a 4'), en el que R^6 es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido; o

25 dos de R^6 unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: $=CR^{6a}R^{6b}$, en la que R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 6') El compuesto según cualquiera de 1') a 4'), en el que el anillo A es la fórmula:

[Fórmula Química 12]



en la que R^6 es como se define en 1') y n es 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 7') El compuesto según cualquiera de 1') a 6'), en el que R^7 es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8') El compuesto según cualquiera de 1') a 7'), en el que q es 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9') El compuesto según cualquiera de 1') a 8'), en el que q es 0 y $-Z=$ is- $N=$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

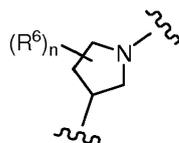
40 10') El compuesto según cualquiera de 1') a 7'), en el que q es 1 y R^8 es halógeno o ciano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11') El compuesto según cualquiera de 1') a 10'), en el que $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ es $C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno;

el anillo A es la fórmula:

45 [Fórmula Química 13]



5 en la que R^6 es cada uno independientemente halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido;

n es 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12') El compuesto según cualquiera de 1'), 2') y 5') a 11'), en el que $-X^1=X^2-X^3=X^4-$ es $-C(R^1)=C(R^2)-C(R^3)=C(R^4)-$;

10 R^1 y R^4 son un átomo de hidrógeno;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13') Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de 1') a 12'), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 14') La composición farmacéutica según 13'), que es un antagonista del receptor de DP y/o un antagonista del receptor de CRTH2.

15') La composición farmacéutica según 14'), que es un agente terapéutico para alergia.

16') La composición farmacéutica según 14'), en la que un agente terapéutico para alergia es un medicamento para asma.

20 17') Un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2, caracterizado por la administración del compuesto según uno cualquiera de 1') a 12') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18') El método según 17'), en el que la enfermedad relacionada con un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2 es asma.

25 19') Un compuesto de uno cualquiera de 1') a 12') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2.

20') El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 19'), en el que la enfermedad relacionada con un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2 es asma.

EFFECTO DE LA INVENCION

30 Cada significado de los términos usados aquí es como se describe más abajo. Cada término, cuando se use tanto solo como en combinación con otra palabra, se usa en el mismo significado.

MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

El término de "halógeno" incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Se prefieren un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

35 El término de "heteroátomo" incluye un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno.

40 El término de "alquilo" incluye un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo, isooctilo, n-nonilo, n-decilo y similares.

En una realización de "alquilo", se dan como ejemplos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo y n-pentilo. En otra realización, se dan como ejemplos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo.

El término de "alqueno" incluye un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene 2 a 15 átomos de carbono,

5 preferiblemente 2 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y uno o más dobles enlaces en cualquier posición disponible. Por ejemplo, se dan como ejemplo vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo y similares.

En una realización de “alquenido”, se dan como ejemplos vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo y butenilo.

10 El término de “alquinilo” incluye un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y uno o más triples enlaces en cualquier posición disponible. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo y similares. Estos pueden tener además un doble enlace en cualquier posición disponible.

El término de “alquileno” incluye un grupo hidrocarbonado divalente lineal que tiene 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, se dan como ejemplos metileno, etileno, propileno y similares.

15 El término de “alquenileno” incluye un grupo hidrocarbonado divalente lineal que tiene 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y uno o más dobles enlaces en cualquier posición disponible. Por ejemplo, se dan como ejemplos vinileno, propenileno, butenileno, pentenileno y similares.

20 El término de “alquinileno” incluye un grupo hidrocarbonado divalente lineal que tiene 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y uno o más triples enlaces en cualquier posición disponible. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno, hexinileno y similares.

25 El término de “carbociclo aromático” incluye un hidrocarburo aromático cíclico que es monocíclico, o dos o más anillos. Por ejemplo, se dan como ejemplos el anillo bencénico, el anillo naftalénico, el anillo antracénico, el anillo fenantrénico y similares.

En una realización de “carbociclo aromático”, se dan como ejemplos el anillo bencénico y el anillo naftalénico. En otra realización, se da como ejemplo el anillo bencénico.

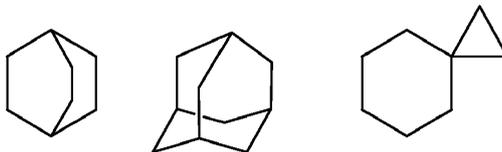
El término de “carbociclilo aromático” incluye un grupo hidrocarbonado aromático cíclico que es monocíclico, o dos o más anillos. Por ejemplo, se dan como ejemplos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y similares.

30 En una realización de “carbociclilo aromático”, se dan como ejemplos fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo. En otra realización, se da como ejemplo fenilo.

35 El término de “carbociclo no aromático” incluye un hidrocarburo saturado cíclico o un hidrocarburo no saturado no aromático cíclico que es monocíclico, o dos o más anillos. Un “carbociclo no aromático” de dos o más anillos incluye un anillo condensado en el que un monocarbociclo no aromático o un carbociclo no aromático de dos o más anillos se condensa con un anillo del “carbociclo aromático” anterior.

Adicionalmente, el “carbociclo no aromático” incluye también un anillo que tiene un puente o un anillo que forma un anillo espiro según lo siguiente:

[Fórmula Química 14]



40 Como carbociclo monocíclico no aromático, se prefieren 3 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente 3 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, ciclónonano, ciclodecano, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, ciclohexadieno y similares.

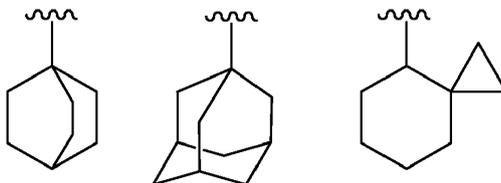
45 Como carbociclo no aromático de dos o más anillos, por ejemplo, se dan como ejemplos indano, indeno, acenaftaleno, tetrahidronaftaleno, fluoreno y similares.

El término de “carbociclo no aromático” incluye un grupo hidrocarbonado saturado cíclico o un grupo hidrocarbonado

no saturado no aromático cíclico que es monocíclico, o dos o más anillos. Un “carbociclilo no aromático” de dos o más anillos incluye un anillo condensado en el que un carbociclo no aromático monocíclico, o dos o más anillos se condensa con un anillo del “carbociclo aromático” anterior.

- 5 Adicionalmente, el “carbociclilo no aromático” incluye también un grupo cíclico que tiene un puente o un grupo cíclico que forma un anillo espiro según lo siguiente:

[Fórmula Química 15]



- 10 Como carbociclilo monocíclico no aromático, se prefieren 3 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente 3 a 12 átomos de carbono, aún más preferiblemente 3 a 8 átomos de carbono. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohexadienilo y similares.

Como carbociclilo no aromático de dos o más anillos, se dan como ejemplos, por ejemplo, indanilo, indenilo, acenaftilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo y similares.

- 15 El término de “heterociclo aromático” incluye un anillo aromático que es monocíclico, o dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, de azufre y de nitrógeno en el anillo.

Un “heterociclo aromático” de dos o más anillos incluye un anillo condensado en el que un heterociclo aromático monocíclico, o dos o más anillos se condensa con un anillo del “carbociclo aromático” anterior.

- 20 Como heterociclo monocíclico aromático, se prefiere un anillo de 5 a 8 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros. Por ejemplo, se dan como ejemplos pirrol, imidazol, pirazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazol, triazina, tetrazol, furano, tiofeno, isoxazol, oxazol, oxadiazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol y similares.

- 25 Como heterociclo bicíclico aromático, por ejemplo, se dan como ejemplos indolina, isoindolina, indazorin, indolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, naftiridina, quinoxalina, purina, pteridina, bencimidazol, bencisoxazol, benzoxazol, benzoxadiazol, bencisotiazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, benzotriazol, imidazopiridina, triazolopiridina, imidazotiazol, pirazinopiridazina, oxazolopiridina, tiazolopiridina y similares.

Como heterociclo aromático de tres o más anillos, por ejemplo, se dan como ejemplos carbazol, acridina, xanteno, fenotiazina, fenoxatiin, fenoxazina, dibenzofurano y similares.

- 30 El término de “heterociclilo aromático” incluye un grupo cíclico aromático que es monocíclico, o dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente de átomo de oxígeno, de azufre y de nitrógeno en el anillo.

Un “heterociclilo aromático” de dos o más anillos incluye un anillo condensado en el que un heterociclilo aromático monocíclico, o dos o más anillos se condensa con un anillo del “carbociclo aromático” anterior.

- 35 Como monocíclico heterociclilo aromático, se prefiere un anillo de 5 a 8 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros. Por ejemplo, se dan como ejemplos pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, thienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y similares.

- 40 Como bicíclico heterociclilo aromático, por ejemplo, se dan como ejemplos indolilo, isoindolilo, indazolilo, indoliznilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzothienilo, benzotriazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo y similares.

Como heterociclilo aromático de tres o más anillos, por ejemplo, se dan como ejemplos carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo y similares.

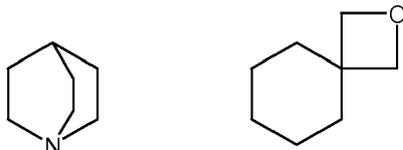
- 45 El término de “heterociclo no aromático” incluye un anillo cíclico no aromático que es monocíclico, o dos o más

anillos, que contiene uno o más uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente de átomo de oxígeno, de azufre y de nitrógeno en el anillo.

- 5 Un “heterociclo no aromático” de dos o más anillos incluye un anillo condensado en el que un heterociclo no aromático monocíclico, o dos o más anillos, se condensa con un anillo del “carbociclo aromático”, “carbociclo no aromático” y/o “heterociclo aromático” anteriores.

Adicionalmente, el “heterociclo no aromático” incluye también un anillo que tiene un puente o un anillo que forma un anillo espiro según lo siguiente:

[Fórmula Química 16]



- 10 Como heterociclo monocíclico no aromático, se prefiere un anillo de 3 a 8 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros. Por ejemplo, se dan como ejemplos dioxano, tiirano, oxirano, oxetano, oxatolano, azetidina, tiano, tiazolidina, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dihidropiridina, tetrahidropiridina, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, dihidrotiazolina, tetrahydrotiazolina, tetrahydroisotiazolina, dihidrooxazina, hexahidroazepina, tetrahydrodiazepina, tetrahydropiridazina, hexahidropirimidina, dioxolano, dioxazina, aziridina, dioxolina, oxepano, tiolano, tiazina y similares.

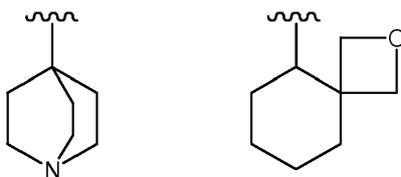
- 15 Como heterociclo no aromático de dos o más anillos, por ejemplo, se dan como ejemplos indolina, isoindolina, cromano, isocromano y similares.

- 20 El término de “heterociclo no aromático” incluye un grupo aromático cíclico que es monocíclico, o dos o más anillos, que contiene uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados independientemente de átomos de oxígeno, de azufre y de nitrógeno.

Un “heterociclilo no aromático” de dos o más anillos incluye un anillo condensado en el que un heterociclilo no aromático monocíclico, o dos o más anillos se condensa con un anillo del “carbociclilo aromático”, “carbociclilo no aromático” y/o “heterociclilo aromático” anteriores.

- 25 Adicionalmente, el “heterociclilo no aromático” incluye también un grupo cíclico que tiene un puente o un grupo cíclico que forma un anillo espiro según lo siguiente:

[Fórmula Química 17]



- 30 Como heterociclilo no aromático monocíclico, se prefiere un anillo de 3 a 8 miembros, más preferiblemente de 5 a 6 miembros. Por ejemplo, se dan como ejemplos dioxanilo, thiirano, oxiranilo, oxetanilo, oxatolanilo, azetidino, tianilo, tiazolidino, pirrolidino, pirrolino, imidazolidino, imidazolino, pirazolidino, pirazolino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahydrofurilo, tetrahydropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahydrotiazolilo, tetrahydroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepino, tetrahydrodiazepino, tetrahydropiridazino, hexahidropirimidino, dioxolanilo, dioxazino, aziridino, dioxolino, oxepanilo, tiolanilo, tiinilo, tiazino y similares.

- 35 Como heterociclilo no aromático de dos o más anillos, por ejemplo, se dan como ejemplos indolino, isoindolino, cromano, isocromano y similares.

El término de “hidroxialquilo” incluye un grupo en el que el o los átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono del “alquilo” anterior está o están sustituidos por uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, se dan como ejemplos hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1,2-dihidroxietilo y similares.

- 40 En una realización de “hidroxialquilo”, se da como ejemplo hidroximetilo.

El término de “alquiloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, terc-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi y similares.

En una realización de “alquiloxi”, se dan como ejemplos metiloxi, etiloxi, n-propiloxi, isopropiloxi y terc-butiloxi.

- 5 El término de “alquenoiloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “alquenoil” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos viniloxi, aliloxi, 1-propeniloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 2-hexeniloxi, 2-hepteniloxi, 2-octeniloxi y similares.

10 El término de “alquinoiloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “alquinoil” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, 2-butiniloxi, 2-pentiniloxi, 2-hexiniloxi, 2-heptiniloxi, 2-octiniloxi y similares.

15 El término de “haloalquilo” incluye un grupo en el que el o los átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono de “alquilo” anterior está o están sustituidos por uno o más “halógeno” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos monofluorometilo, monofluoroetilo, monofluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, monoclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo y similares.

En una realización de “haloalquilo”, se dan como ejemplos trifluorometilo y triclorometilo.

El término de “haloalquiloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “haloalquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos monofluorometiloxi, monofluoroetiloxi, trifluorometiloxi, triclorometiloxi, trifluoroetiloxi, tricloroetiloxi y similares.

- 20 En una realización de “haloalquiloxi”, se dan como ejemplos trifluorometiloxi y triclorometiloxi.

El término de “alquiloalquilo” incluye un grupo en el que “alquilo” anterior está sustituido con “alquiloxi” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metiloximetilo, etiloximetilo, etiloximetilo y similares.

El término de “alquiloalquiloxi” incluye un grupo en el que “alquiloxi” anterior está sustituido con “alquiloxi” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metiloximetiloxi, etiloximetiloxi, etiloximetiloxi y similares.

- 25 El término de “alquilcarbonilo” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, hexilcarbonilo y similares.

En una realización de “alquilcarbonilo”, se dan como ejemplos metilcarbonilo, etilcarbonilo y n-propilcarbonilo.

- 30 El término de “alquenoilcarbonilo” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “alquenoil” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etilenoilcarbonilo, propenoilcarbonilo, butenoilcarbonilo y similares.

El término de “alquinoilcarbonilo” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “alquinoil” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinilcarbonilo, propinilcarbonilo, butinilcarbonilo y similares.

- 35 El término de “monoalquilamino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino está sustituido por un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilamino, etilamino, isopropilamino y similares.

En una realización de “monoalquilamino”, se dan como ejemplos metilamino y etilamino.

- 40 El término de “dialquilamino” incluye un grupo en el que dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo amino está sustituido por dos “alquilo” anterior. Estos dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, se dan como ejemplos dimetilamino, dietilamino, N,N-diisopropilamino, N-metil-N-etilamino, N-isopropil-N-etilamino y similares.

En una realización de “dialquilamino”, se dan como ejemplos dimetilamino y dietilamino.

El término de “alquilsulfonilo” incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo y similares.

- 45 En una realización de “alquilsulfonilo”, se dan como ejemplos metilsulfonilo y etilsulfonilo.

El término de “alquenoilsulfonilo” incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un “alquenoil” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etilenoilsulfonilo, propenoilsulfonilo, butenoilsulfonilo y similares.

El término de “alquinilsulfonilo” incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un “alquinilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinilsulfonilo, propinilsulfonilo, butinilsulfonilo y similares.

5 El término de “alquilcarbonilamino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino está sustituido por un “alquilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, terc-butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, sec-butilcarbonilamino y similares.

En una realización de “alquilcarbonilamino”, se dan como ejemplos metilcarbonilamino y etilcarbonilamino.

10 El término de “alquilsulfonilamino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo amino está sustituido por un “alquilsulfonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, sec-butilsulfonilamino y similares.

En una realización de “alquilsulfonilamino”, se dan como ejemplos metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.

15 El término de “alquilimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilimino, etilimino, n-propilimino, isopropilimino y similares.

El término de “alquenilimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquenilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etilenilimino, propenilimino y similares.

20 El término de “alquinilimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquinilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinilimino, propinilimino y similares.

El término de “alquilcarbonilimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilcarbonilimino, etilcarbonilimino, n-propilcarbonilimino, isopropilcarbonilimino y similares.

25 El término de “alquenilcarbonilimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquenilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etilenilcarbonilimino, propenilcarbonilimino y similares.

30 El término de “alquinilcarbonilimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquinilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinilcarbonilimino, propinilcarbonilimino y similares.

El término de “alquiloxiimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquiloxi” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metiloxiimino, etiloxiimino, n-propiloxiimino, isopropiloxiimino y similares.

35 El término de “alqueniloxiimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alqueniloxi” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etileniloxiimino, propeniloxiimino y similares.

El término de “alquiniloxiimino” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo imino está sustituido por un “alquiniloxi” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etiniloxiimino, propiniloxiimino y similares.

40 El término de “alquilcarboniloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “alquilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, terc-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, sec-butilcarboniloxi y similares.

En una realización de “alquilcarboniloxi”, se dan como ejemplos metilcarboniloxi y etilcarboniloxi.

45 El término de “alquenilcarboniloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “alquenilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etilenilcarboniloxi, propenilcarboniloxi y similares.

El término de “alquinilcarboniloxi” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “alquinilcarbonilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos etinilcarboniloxi, propinilcarboniloxi y similares.

El término de “alquiloxicarbonilo” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “alquiloxi” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, terc-

butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, sec-butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo y similares.

En una realización de “alquilocarbonilo”, se dan como ejemplo metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo y propiloxicarbonilo.

- 5 El término de “alqueniloxicarbonilo” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “alquenilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo etileniloxicarbonilo, propeniloxicarbonilo, buteniloxicarbonilo y similares.

El término de “alquinoxiloxicarbonilo” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “alquinoxilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo etilinoxiloxicarbonilo, propinoxiloxicarbonilo, butinoxiloxicarbonilo y similares.

- 10 El término de “alquilsulfanilo” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de azufre de un sulfanilo está sustituido por un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, terc-butilsulfanilo, isobutilsulfanilo y similares.

El término de “alquensulfanilo” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de azufre de sulfanilo está sustituido por un “alqueno” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo etilensulfanilo, propensulfanilo, butensulfanilo y similares.

- 15 El término de “alquilsulfanilo” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de azufre de sulfanilo está sustituido con por un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo etilsulfanilo, propilsulfanilo, butilsulfanilo y similares.

El término de “alquilsulfinilo” incluye un grupo en el que un sulfinilo está sustituido con un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y similares.

- 20 El término de “alquensulfinilo” incluye un grupo en el que un sulfinilo está sustituido con un “alqueno” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo etilensulfinilo, propensulfinilo, butensulfinilo y similares.

El término de “alquilsulfinilo” incluye un grupo en el que un sulfinilo está sustituido con un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo y similares.

- 25 El término de “monoalquilcarbamoilo” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un grupo carbamoilo está sustituido por “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, n-propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo y similares.

- 30 El término de “dialquilcarbamoilo” incluye un grupo en el que dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo carbamoilo están sustituidos por dos “alquilo” anterior. Estos dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, se dan como ejemplos dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo y similares.

El término de “monoalquilsulfamoilo” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno de un sulfamoilo está sustituido por un “alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, n-propilsulfamoilo, isopropilsulfamoilo y similares.

- 35 El término de “dialquilsulfamoilo” incluye un grupo en el que dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un sulfamoilo están sustituidos por dos “alquilo” anterior. Estos dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, se dan como ejemplos N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo y similares.

- 40 El término de “trialquilsililo” incluye un grupo en el que un átomo de silicio está sustituido con tres “alquilo” anterior. Estos tres grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, se dan como ejemplos trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo y similares.

La porción alquímica de “carbociclil alquilo aromático”, “carbociclil alquilo no aromático”, “heterociclil alquilo aromático” y “heterociclil alquilo no aromático”, “carbociclil alquiloxi aromático”, “carbociclil alquiloxi no aromático”, “heterociclil alquiloxi aromático” y “heterociclil alquiloxi no aromático”,

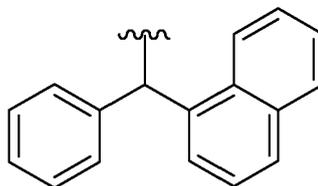
- 45 “carbociclil alquilocarbonilo aromático”, “carbociclil alquilocarbonilo no aromático”, “heterociclil alquilocarbonilo aromático” y “heterociclil alquilocarbonilo no aromático”,

“carbociclil alquioxialquilo aromático”, “carbociclil alquioxialquilo no aromático”, “heterociclil alquioxialquilo aromático” y “heterociclil alquioxialquilo no aromático”, y

“carbociclil alquilamino aromático”, “carbociclil alquilamino no aromático”, “heterociclil alquilamino aromático” y “heterociclil alquilamino no aromático” significa el “alquilo” mencionado anteriormente.

El término de “carbociclil alquilo aromático” incluye un alquilo sustituido con uno o más “carbociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como bencilo, fenetilo, fenilpropinilo, benzhidrilo, tritilo, naftilmetilo y un grupo de la fórmula

[Fórmula Química 18]



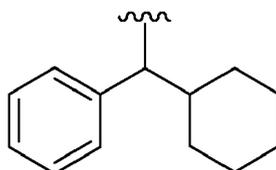
5

En una realización de “carbociclil alquilo aromático”, se dan como ejemplos bencilo, fenetilo y benzhidrilo.

El término de “carbociclil alquilo no aromático” incluye un alquilo sustituido con uno o más “carbociclilo no aromático” anterior. También, “carbociclil alquilo no aromático” incluye un “carbociclil alquilo no aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y un grupo de fórmula

10

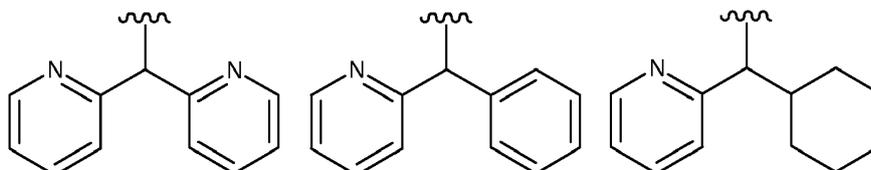
[Fórmula Química 19]



El término de “heterociclil alquilo aromático” incluye un alquilo sustituido con uno o más “heterociclilo aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquilo aromático” incluye un “heterociclil alquilo aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático” y/o “carbociclilo no aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como piridilmetilo, furanilmetilo, imidazolilmetilo, indolilmetilo, benzotiofenilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, pirazolilmetilo, isopirazolilmetilo, pirrolidinilmetilo, benzoxazolilmetilo y grupos de fórmula

15

[Fórmula Química 20]

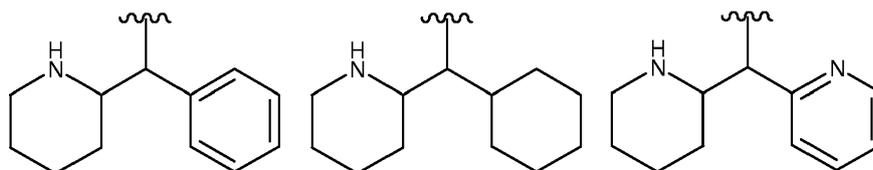


20

El término de “heterociclil alquilo no aromático” incluye un alquilo sustituido con uno o más “heterociclilo no aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquilo no aromático” incluye un “heterociclil alquilo no aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático”, “carbociclilo no aromático” y/o “heterociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como tetrahidropiranilmetilo, morfolinilmetilo, morfoliniletilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y grupos de la fórmula

25

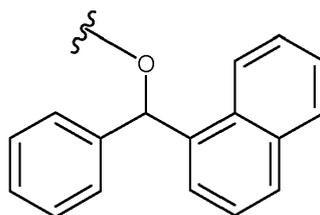
[Fórmula Química 21]



30

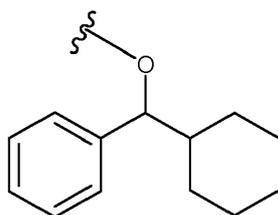
El término de “carbociclil alquilo aromático” incluye un alquilo sustituido con uno o más “carbociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como benciloxi, fenetilo, fenilpropinilo, bencilroxilo, tritilo, naftilmetilo y un grupo de la fórmula

[Fórmula Química 22]



5 El término de “carbociclil alquiloxi no aromático” incluye un alquiloxi sustituido con uno o más “carbociclilo no aromático” anteriores. Asimismo, “carbociclil alquiloxi no aromático” incluye un “carbociclil alquiloxi no aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como ciclopropilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclohexilmetiloxi y un grupo de la fórmula

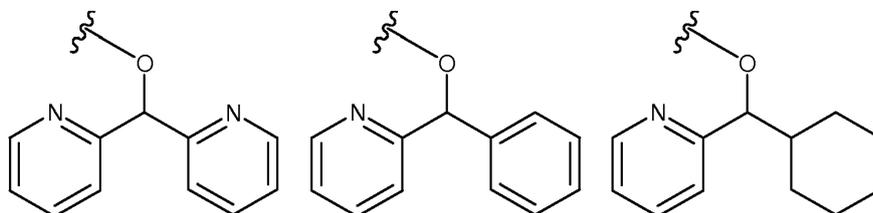
[Fórmula Química 23]



10 El término de “heterociclil alquiloxi aromático” incluye un alquiloxi sustituido con uno o más “heterociclilo aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquiloxi aromático” incluye un “heterociclil alquiloxi aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático” y/o “carbociclilo no aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como piridilmetiloxi, furanilmetiloxi, imidazolilmetiloxi, indolilmetiloxi, benzotiofenilmetiloxi, oxazolilmetiloxi, isoxazolilmetiloxi, tiazolilmetiloxi, isotiazolilmetiloxi, pirazolilmetiloxi, isopirazolilmetiloxi, pirrolidinilmetiloxi, benzoxazolilmetiloxi y grupos de la fórmula

15

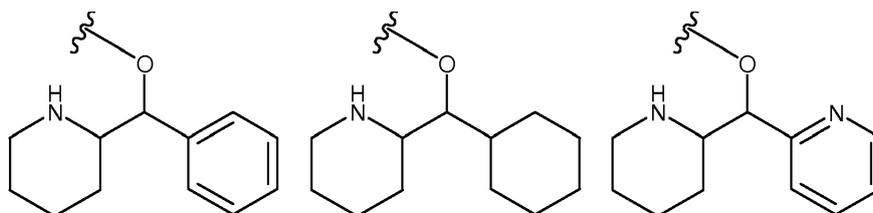
[Fórmula Química 24]



20 El término de “heterociclil alquiloxi no aromático” incluye un alquiloxi sustituido con uno o más “heterociclilo no aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquiloxi no aromático” incluye un “heterociclil alquiloxi no aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático”, “carbociclilo no aromático” y/o “heterociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como tetrahidropiraniilmetiloxi, morfolinilmetiloxi, morfoliniletiloxi, piperidinilmetiloxi, piperazinilmetiloxi y grupos de la fórmula

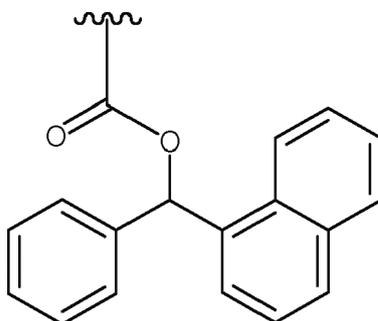
25

[Fórmula Química 25]



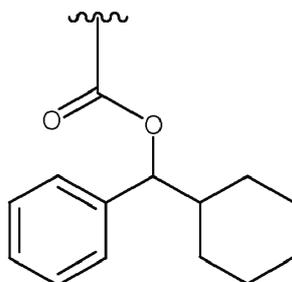
El término de “carbociclil alquilocarbonilo aromático” incluye un alquilocarbonilo sustituido con uno o más “carbociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como benciloxicarbonilo, feniloxicarbonilo, fenilpropiniloxicarbonilo, bencidriloxicarbonilo, tritiloxicarbonilo, naftilmetiloxicarbonilo y un grupo de la fórmula

[Fórmula Química 26]



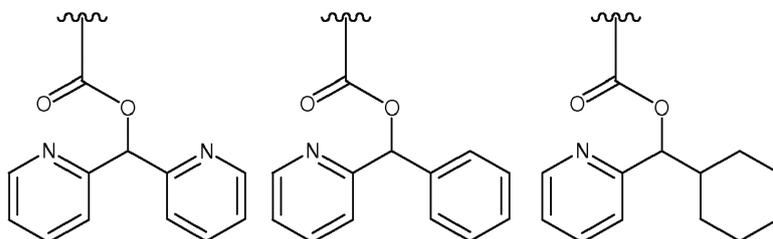
- 5 El término de “carbociclil alquiloxicarbonilo no aromático” incluye un alquiloxicarbonilo sustituido con uno o más “carbociclilo no aromático” anteriores. Asimismo, “carbociclil alquiloxicarbonilo no aromático” incluye un “carbociclil alquiloxicarbonilo no aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como ciclopropilmetiloxycarbonilo, ciclobutilmetiloxycarbonilo, ciclopentilmetiloxycarbonilo, ciclohexilmetiloxycarbonilo y un grupo de la fórmula

[Fórmula Química 27]



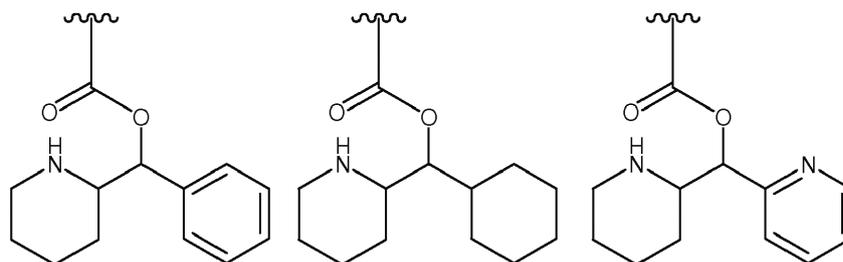
- 10 El término de “heterociclil alquiloxicarbonilo aromático” incluye un alquiloxicarbonilo sustituido con uno o más “heterociclilo aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquiloxicarbonilo aromático” incluye un “heterociclil alquiloxicarbonilo aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático” y/o “carbociclilo no aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como piridilmetiloxycarbonilo, furanilmetiloxycarbonilo, imidazolilmetiloxycarbonilo, indolilmetiloxycarbonilo, benzotiofenilmetiloxycarbonilo, oxazolilmetiloxycarbonilo, isoxazolilmetiloxycarbonilo, tiazolilmetiloxycarbonilo, isotiazolilmetiloxycarbonilo, pirazolilmetiloxycarbonilo, isopirazolilmetiloxycarbonilo, pirrolidinilmetiloxycarbonilo, benzoxazolilmetiloxycarbonilo y grupos de la fórmula
- 15

[Fórmula Química 28]



- 20 El término de “heterociclil alquiloxicarbonilo no aromático” incluye un alquiloxicarbonilo sustituido con uno o más “heterociclilo no aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquiloxicarbonilo no aromático” incluye un “heterociclil alquiloxicarbonilo no aromático” en el que la porción alquílica del mismo está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático”, “carbociclilo no aromático” y/o “heterociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como tetrahidropiranilmetiloxycarbonilo, morfolinilmetiloxycarbonilo, morfolinilmetiloxycarbonilo, piperidinilmetiloxycarbonilo, piperazinilmetiloxycarbonilo y grupos de la fórmula
- 25

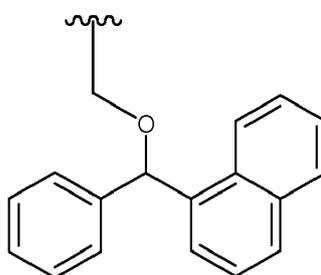
[Fórmula Química 29]



El término de “carbocicilil alquioxialquilo aromático” incluye un alquioxialquilo sustituido con uno o más “carbocicililo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como bencioximetilo, fenetioximetilo, fenilpropiniloximetilo, bencidriloximetilo, tritiloximetilo, naftilmetiloximetilo y un grupo de la fórmula

5

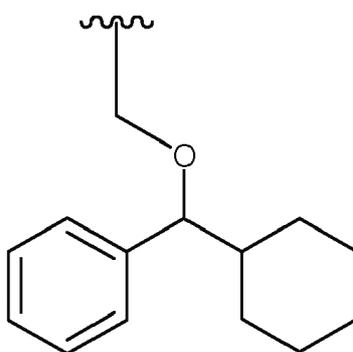
[Fórmula Química 30]



El término de “carbocicilil alquioxialquilo no aromático” incluye un alquioxialquilo sustituido con uno o más “carbocicililo no aromático” anteriores. Asimismo, “carbocicilil alquioxialquilo no aromático” incluye un “carbocicilil alquioxialquilo no aromático” en el que la porción alquímica unida a un carbociclo no aromático está sustituida con uno o más “carbocicililo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como ciclopropilmetiloximetilo, ciclobutilmetiloximetilo, ciclopentilmetiloximetilo, ciclohexilmetiloximetilo y un grupo de la fórmula

10

[Fórmula Química 31]

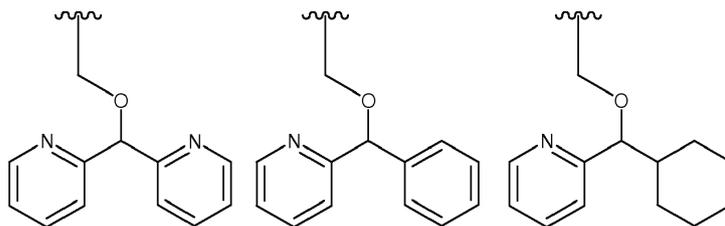


El término de “heterocicilil alquioxialquilo aromático” incluye un alquioxialquilo sustituido con uno o más “heterocicililo aromático” anteriores. Asimismo, “heterocicilil alquioxialquilo aromático” incluye un “heterocicilil alquioxialquilo aromático” en el que la porción alquímica unida a un heterociclo aromático está sustituida con uno o más “carbocicililo aromático” y/o “carbocicililo no aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como piridilmetiloximetilo, furanilmetiloximetilo, imidazolilmetiloximetilo, indolilmetiloximetilo, benzotiofenilmetiloximetilo, oxazolilmetiloximetilo, isoxazolilmetiloximetilo, tiazolilmetiloximetilo, isotiazolilmetiloximetilo, pirazolilmetiloximetilo, isopirazolilmetiloximetilo, pirrolidinilmetiloximetilo, benzoxazolilmetiloximetilo y grupos de la fórmula

15

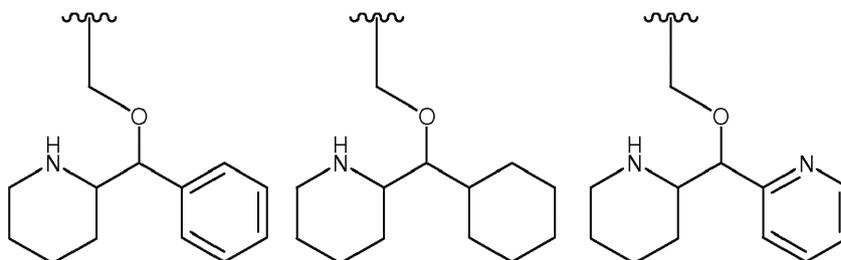
20

[Fórmula Química 32]



- 5 El término de “heterociclil alquioxialquilo no aromático” incluye un alquioxialquilo sustituido con uno o más “heterociclilo no aromático” anteriores. Asimismo, “heterociclil alquioxialquilo no aromático” incluye un “heterociclil alquioxialquilo no aromático” en el que la porción alquímica unida al heterociclo no aromático está sustituida con uno o más “carbociclilo aromático”, “carbociclilo no aromático” y/o “heterociclilo aromático” anteriores. Ejemplos de los mismos incluyen tales como tetrahidropiranimetiloximetilo, morfolinimetiloximetilo, morfoliniletiloximetilo, piperidinimetiloximetilo, piperazinimetiloximetilo y grupos de la fórmula

[Fórmula Química 33]



- 10 El término de “carbociclil alquilamino aromático” incluye un grupo en el que uno o dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo amino están sustituidos por “carbociclil alquilo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos bencilamino, fenetilamino, fenilpropinilamino, bencidrilamino, tritilamino, naftilmetilamino, dibencilamino y similares.

- 15 El término de “carbociclil alquilamino no aromático” incluye un grupo en el que uno o dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo amino están sustituidos por “carbociclil alquilo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropilmetilamino, ciclobutilmetilamino, ciclopentilmetilamino, ciclohexilmetilamino y similares.

- 20 El término de “heterociclil alquilamino aromático” incluye un grupo en el que uno o dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo amino están sustituidos por “heterociclilo aromático alquilo” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piridilmetilamino, furanilmetilamino, imidazolilmetilamino, indolilmetilamino, benzotiofenilmetilamino, oxazolilmetilamino, isoxazolilmetilamino, tiazolilmetilamino, isotiazolilmetilamino, pirazolilmetilamino, isopirazolilmetilamino, pirrolidinilmetilamino, benzoxazolilmetilamino y similares.

- 25 El término de “heterociclil alquilamino no aromático” incluye un grupo en el que uno o dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno de un grupo amino están sustituidos por “heterociclil alquilo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos tetrahidropiranimetilamino, morfoliniletilamino, piperidinilmetilamino, piperazinilmetilamino y similares.

La porción “carbociclo aromático” de “carbociclil oxi aromático”, “carbociclil carbonilo aromático”, “carbociclil oxicarbonilo aromático”, “carbociclil sulfanilo aromático” y “carbociclil sulfonilo aromático” significa el “carbociclilo aromático” mencionado anteriormente.

- 30 El término de “carbociclil oxi aromático” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “carbociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos feniloxi, naftiloxi y similares.

El término de “carbociclil carbonilo aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “carbociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplo fenilcarbonilo, naftilcarbonilo y similares.

- 35 El término de “carbociclil oxicarbonilo aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “carbociclil oxi aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo y similares.

El término de “carbociclil sulfanilo aromático” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de

azufre de un sulfanilo está sustituido por un “carbociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos fenilsulfanilo, naftilsulfanilo y similares.

El término de “carbociclil sulfonilo aromático” incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un “carbociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos fenilsulfonilo, naftilsulfonilo y similares.

- 5 El porción “carbociclo no aromático” de “carbociclil oxi no aromático”, “carbociclil carbonilo no aromático”, “carbociclil oxicarbonilo no aromático”, “carbociclil sulfanilo no aromático” y “carbociclil sulfonilo no aromático” significa el “carbociclilo no aromático” mencionado anteriormente.

10 El término de “carbociclilooxi no aromático” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “carbociclo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropiloxi, ciclohexiloxi, ciclohexeniloxi y similares.

El término de “carbociclil carbonilo no aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “carbociclo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexenilcarbonilo y similares.

- 15 El término de “carbociclil oxicarbonilo no aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “carbociclil oxi no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, ciclohexeniloxicarbonilo y similares.

El término de “carbociclil sulfanilo no aromático” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de azufre de un sulfanilo está sustituido por un “carbociclo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropilsulfanilo, ciclohexilsulfanilo, ciclohexenilsulfanilo y similares.

- 20 El término de “carbociclilosulfonilo no aromático” incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un “carbociclo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos ciclopropilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, ciclohexenilsulfonilo y similares.

25 La porción “heterociclo aromático” de “heterociclil oxi aromático”, “heterociclil carbonilo aromático”, “heterociclil oxicarbonilo aromático”, “heterociclil sulfanilo aromático” y “heterociclil sulfonilo aromático” significa el “heterociclilo aromático” mencionado anteriormente.

El término de “heterociclil oxi aromático” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “heterociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piridiloxi, oxazoliloxi y similares.

El término de “heterociclil carbonilo aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “heterociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piridilcarbonilo, oxazolilcarbonilo y similares.

- 30 El término de “heterociclil oxicarbonilo aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “heterociclil oxi aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piridiloxicarbonilo, oxazoliloxicarbonilo y similares.

35 El término de “heterociclil sulfanilo aromático” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un átomo de azufre de un sulfanilo está sustituido por un “heterociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piridilsulfanilo, oxazolilsulfanilo y similares.

El término de “heterociclilosulfonilo aromático” incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un “heterociclo aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piridilsulfonilo, oxazolilsulfonilo y similares.

- 40 La porción “heterociclo no aromático” de “heterociclil oxi no aromático”, “heterociclil carbonilo no aromático”, “heterociclil oxicarbonilo no aromático”, “heterociclilosulfanilo no aromático” y “heterociclilosulfonilo no aromático” significa el “heterociclilo no aromático” mencionado anteriormente.

El término de “heterociclil oxi no aromático” incluye un grupo en el que un átomo de oxígeno está sustituido con un “heterociclo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piperidiniloxi, tetrahidrofuriloxi y similares.

- 45 El término de “heterociclil carbonilo no aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “heterociclo no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piperidinilcarbonilo, tetrahidrofurilcarbonilo y similares.

El término de “heterociclil oxicarbonilo no aromático” incluye un grupo en el que un carbonilo está sustituido con un “heterociclil oxi no aromático” anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piperidiniloxicarbonilo, tetrahidrofuriloxicarbonilo y similares.

El término de “heterociclil sulfanilo no aromático” incluye un grupo en el que un átomo de hidrógeno unido a un

átomo de azufre de un sulfanilo está sustituido por un "heterociclo no aromático" anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piperidinilsulfanilo, tetrahidrofurilsulfanilo y similares.

El término de "heterocicilosulfonilo no aromático" incluye un grupo en el que un sulfonilo está sustituido con un "heterociclo no aromático" anterior. Por ejemplo, se dan como ejemplos piperidinilsulfonilo, tetrahidrofurilsulfonilo y similares.

Los sustituyentes de "alquilo sustituido o no sustituido", "alquenilo sustituido o no sustituido", "alquinilo sustituido o no sustituido", "alquiloxi sustituido o no sustituido", "alqueniloxi sustituido o no sustituido", "alquiniloxi sustituido o no sustituido", "alquilcarbonilo sustituido o no sustituido", "alquenilcarbonilo sustituido o no sustituido", "alquinilcarbonilo sustituido o no sustituido", "alquilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido", "alquenilcarboniloxi sustituido o no sustituido", "alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido", "alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido", "alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido", "alquilsulfanilo sustituido o no sustituido", "alquenilsulfanilo sustituido o no sustituido", "alquinilsulfanilo sustituido o no sustituido", "alquilsulfonilo sustituido o no sustituido", "alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido", y "alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido" incluyen los grupos según lo siguiente. Un átomo de carbono en cualquier posición o posiciones posibles puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente grupo.

Sustituyente: halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, imino, hidroxiamino, hidroximino, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, tiocarbamoilo, ciano, nitro, azido, hidrazino, ureido, amidino, guanidino, dialquilamino, alquiloxi opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente A, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalquiloxi, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquenilcarbonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, monoalquilamino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente B, dialquilamino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente B, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, alquilcarbonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquilimino opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquenilimino, alquinilimino, alquilcarbonilimino, alquenilcarbonilimino, alquinilcarbonilimino, alquiloxiimino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente C, alqueniloxiimino, alquiniloxiimino, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilsulfanilo, alquenilsulfanilo, alquinilsulfanilo, monoalquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D, dialquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D, monoalquilsulfamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D, dialquilsulfamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D, carbociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclilo no aromático, heterociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclilo no aromático, carbociclilo oxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil oxi no aromático, heterocicilil oxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil oxi no aromático, carbocicilil carbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil carbonilo no aromático, heterocicilil carbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil carbonilo no aromático, carbociclilo oxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil oxicarbonilo no aromático, heterocicilil oxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil oxicarbonilo no aromático, carbocicilil alquiloxi aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil alquiloxi no aromático, heterocicilil alquiloxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil alquiloxicarbonilo no aromático, heterocicilil alquiloxicarbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil alquilamino aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil alquilamino no aromático, heterocicilil alquilamino aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil alquilamino no aromático, carbociclilo sulfanilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil sulfanilo no aromático, heterocicilil sulfanilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterocicilil sulfanilo no aromático, carbociclilo sulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbocicilil sulfonilo no aromático, heterocicilil sulfonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, y heterocicilil sulfonilo no aromático.

El grupo sustituyente A comprende hidroxilo, alquiloxi, haloalquiloxi, alquiloxialquiloxi, carbocicilil oxi aromático y heterocicilil oxi aromático.

El grupo sustituyente B comprende halógeno, hidroxilo, carboxi, sulfanilo, ciano, alquiloxi, carbocicilil oxi no aromático y heterocicilil oxi no aromático.

El grupo sustituyente C comprende halógeno, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, alquiloxi, monoalquilamino, dialquilamino, monoalquilcarbamoilo, y dialquilcarbamoilo.

El grupo sustituyente D comprende halógeno, hidroxilo, ciano, carbociclilo no aromático y heterociclilo no aromático.

El grupo sustituyente E comprende halógeno, hidroxilo, amino, carbamoilo, ciano, nitro, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, monoalquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo y haloalquilsulfonilo.

El grupo sustituyente F comprende halógeno, hidroxilo, amino, alquilo, haloalquilo, alquiloxi y haloalquiloxi.

5 El término de ““R” opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente A” incluye “R” puede estar sustituido con los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A en una o más posiciones. En una realización, está incluido “R” opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A en las posiciones 1 a 6. En otra realización, está incluido “R” opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados del grupo sustituyente A en las posiciones 1 a 3.

10 El término de ““R” opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente B”, ““R” opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente C”, ““R” opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente D”, ““R” opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente E”, y ““R” opcionalmente sustituido con un grupo sustituyente F” son como se definen anteriormente.

15 El término de “amino sustituido o no sustituido” incluye un amino opcionalmente sustituido con el siguiente grupo sustituyente G en una o dos posiciones.

20 El grupo sustituyente G comprende hidroxilo, ciano, alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilcarbamoilo, carbociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil alquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil alquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil alquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil alquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil carbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil carbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil carbonilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil carbonilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil carbamoilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil carbamoilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil carbamoilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E y heterociclil carbamoilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E.

30 En una realización de “amino sustituido o no sustituido”, se dan como ejemplos amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etilmetilamino, ciclopropilamino, ciclohexilamino, bencilamino, acetilamino, benzoilamino, metilsulfonilamino, tetrahidropiranilamino, tetrahidrofuranilamino, morfolinoamino, morfolinilamino, piperidinilamino, piperazinilamino y similares. En otra realización, se dan como ejemplos amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, dietilamino, acetilamino, metilsulfonilamino, tetrahidropiranilamino, tetrahidrofuranilamino, morfolinoamino, piperidinilamino y similares.

35 El término de “imino sustituido o no sustituido” incluye un imino opcionalmente sustituido con el siguiente grupo sustituyente H en una posición.

40 El grupo sustituyente G comprende hidroxilo, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, haloalquilo, haloalquenoilo, haloalquinoilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, haloalquiloxi, haloalquenoiloxi, haloalquinoiloxi, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, haloalquenoilcarbonilo, haloalquinoilcarbonilo, amino, alquilamino, haloalquilamino, carbociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E y heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E.

45 En una realización de “imino sustituido o no sustituido”, se dan como ejemplos imino, metilimino, etilimino, ciclopropilimino, ciclohexilimino, acetilimino, tetrahidropiranilimino, tetrahidrofuranilimino, morfolinoimino, morfolinilimino, piperidinilimino, piperazinilimino y similares.

El término de “carbamoilo sustituido o no sustituido” incluye un carbamoilo opcionalmente sustituido con el siguiente grupo sustituyente I en una o dos posiciones.

50 El grupo sustituyente I comprende hidroxilo, ciano, amino, alquilamino, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil alquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, carbociclil alquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil alquilo aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E, heterociclil alquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E.

grupo sustituyente E, heterociclil alquilo no aromático opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente E.

En una realización de “carbamoilo sustituido o no sustituido”, se dan como ejemplos carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etil-N-metilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-n-propilaminocarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-morfolinocarbamoilo, N-tetrahidrofuranilcarbamoilo, N-piperidilcarbamoilo, N-tetrahidropiranilcarbamoilo, N-bencilcarbamoilo, N-acetilcarbamoilo, N-metilsulfonilcarbamoilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, N-(2-hidroxi-1-metiletil)carbamoilo y similares. En otra realización, se dan como ejemplos carbamoilo, N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-n-propilaminocarbamoilo, N-isopropilcarbamoilo, N-morfolinocarbamoilo, N-tetrahidrofuranilcarbamoilo, N-piperidilcarbamoilo, N-tetrahidropiranilcarbamoilo, N-metilsulfonilcarbamoilo, N-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoilo, N-(2-hidroxi-1-metiletil)carbamoilo y similares.

- 5
- 10 El término de “sulfamoilo sustituido o no sustituido” incluye un sulfamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente I anterior en una o dos posiciones.

En una realización de “sulfamoilo sustituido o no sustituido”, se dan como ejemplos sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-n-propilaminosulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-morfolinosulfamoilo, N-tetrahidrofuranilsulfamoilo, N-piperidilsulfamoilo, N-tetrahidropiranilsulfamoilo, N-bencilsulfamoilo, N-acetilsulfamoilo, N-metilsulfonilsulfamoilo y similares. En otra realización, se dan como ejemplos sulfamoilo, N-metilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N-n-propilaminosulfamoilo, N-isopropilsulfamoilo, N-morfolinosulfamoilo, N-tetrahidrofuranilsulfamoilo, N-piperidilsulfamoilo, N-tetrahidropiranilsulfamoilo, N-metilsulfonilsulfamoilo y similares.

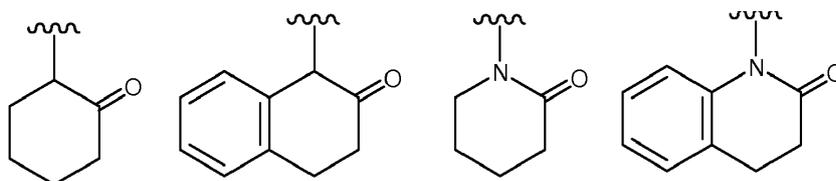
- 15
- 20 Los sustituyentes en “carbociclo aromático”, “carbociclo no aromático”, “heterociclo aromático” y “heterociclo no aromático” de “carbociclilo aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclilo aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil oxi aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil oxi aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido”, y “heterociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido” incluyen el grupo según lo siguiente. Un átomo en cualquier posición o posiciones posibles en el anillo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del siguiente grupo.

- 35 Sustituyentes: halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, imino, hidroxiamino, hidroxiimino, formilo, carbamoilo, sulfamoilo, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, tiocarbamoilo, ciano, nitro, azido, hidrazino, ureido, amidino, guanidino, trialkilsililo, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalquiloxi, alquiloxialquil opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquiloxialquiloxi opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, monoalquilamino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente B, dialquilamino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente B, alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquenilsulfonilo, alquiniilsulfonilo, alquilcarbonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquilimino opcionalmente sustituido con un halógeno en las posiciones 1 a 3, alquenilimino, alquinilimino, alquilcarbonilimino, alquenilcarbonilimino, alquinilcarbonilimino, alquiloxiimino opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente C, alqueniloxiimino, alquiniloxiimino, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilsulfanilo, alquenilsulfanilo, alquinilsulfanilo, monoalquilcarbamoilo
- 50 opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D, dialquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D, monoalquilsulfamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D y dialquilsulfamoilo opcionalmente sustituido con el grupo sustituyente D.

Los sustituyentes de “alquilenilo sustituido o no sustituido”, “alquenilenilo sustituido o no sustituido” y “alquinilenilo sustituido o no sustituido” son como se definen en los sustituyentes anteriores en el anillo.

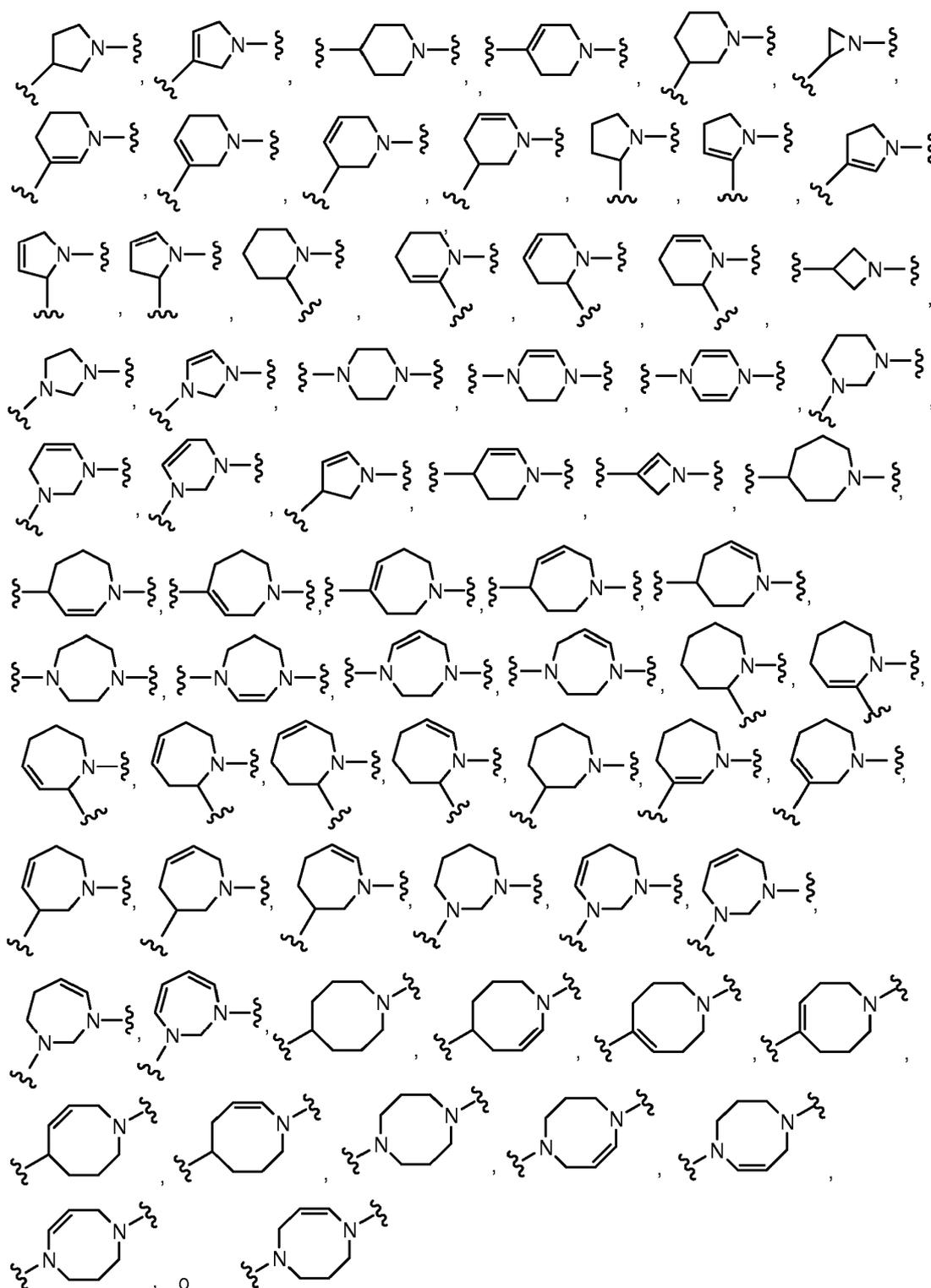
- 55 Un “carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido” y “heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido” pueden estar sustituidos con “oxo”. Se incluye un grupo en el que dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono están sustituidos con oxo según lo siguiente:

[Fórmula Química 34]



- La porción “carbociclo no aromático” y “heterociclo no aromático” de “carbociclil oxo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil oxo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido”, “carbociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido” y “heterociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido” anteriores puede estar sustituida con “oxo” como se define anteriormente.
- 5 El término de “alquileo que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s)” de “alquileo sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s)” incluye un alquileo lineal que tiene uno a seis átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o dos átomos de oxígeno, átomos de azufre y/o átomos de nitrógeno. Por ejemplo, se dan como ejemplos -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂O-, -NHCH₂-, -NHCH₂CH₂CH₂- y similares.
- 10 Los sustituyentes de “alquileo sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s)” incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi y similares. Por lo tanto, el o los heteroátomos interrumpidos con un alquileo puede estar sustituido con el o los susittuyentes anteriores.
- 15 El término de “alquileo de C1-C3” incluye un alquileo lineal que tiene uno a tres átomos de carbono, y por ejemplo, se dan como ejemplos -CH₂-, -CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂-.
- 20 Los sustituyentes de “alquileo de C1-C3 sustituido o no sustituido” incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo, alquiloxi, haloalquiloxi, carbociclo no aromático y similares.
- 25 El término de “heterociclo no aromático que contiene nitrógeno” incluye un heterociclo no aromático de 3 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo. Ejemplos de los mismos incluyen tales como un anillo de la fórmula de

[Fórmula Química 35]



5 El término de "heterociclo aromático que contiene nitrógeno" incluye un heterociclo aromático de 5 a 8 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno en el anillo. En algunos casos, el heterociclo contiene además un átomo de oxígeno y/o un átomo de azufre en el anillo. Por ejemplo, se dan como ejemplos pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo),

tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazolilo) y tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo) y similares.

El término de “carbociclo” incluye el “carbociclo aromático” y “carbociclo no aromático” anteriores.

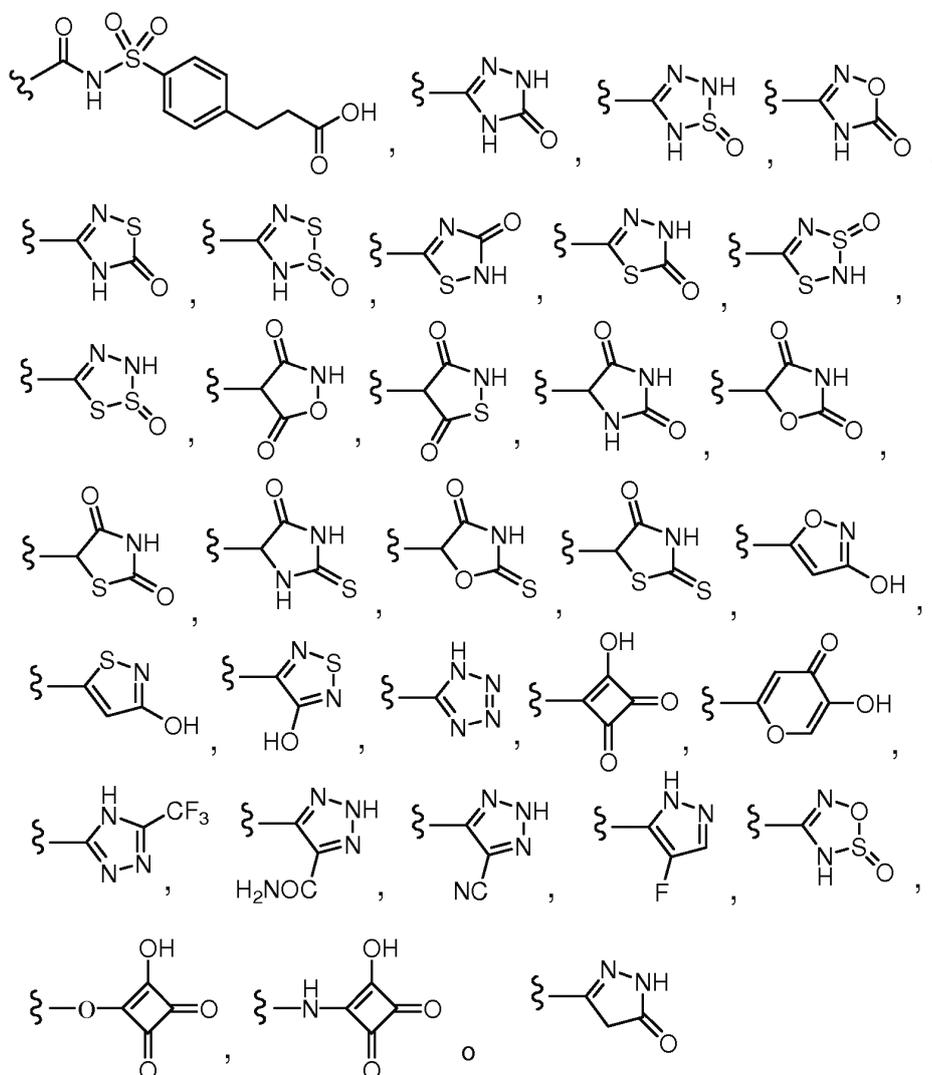
5 En una realización de “carbociclo”, se da como ejemplo un carbociclo no aromático de 3 a 6 miembros. En otra realización, se dan como ejemplos ciclopropano y ciclobutano y similares.

El término de “heterociclo” incluye el “heterociclo aromático” y “no heterociclo aromático” anteriores.

En una realización de “heterociclo”, se da como ejemplo un heterociclo no aromático de 3 a 6 miembros. En otra realización, se dan como ejemplos oxirano y oxetano y similares.

10 El término de “equivalente de carboxi” significa un equivalente biológico e incluye sustituyentes que tienen el mismo efecto polar como un grupo carboxi. Ejemplos de los mismos incluyen tales como -CONHCN, -CONHSO₂Me, -CONHOH, -CONHOMe, -CONHOT-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, NHCONH₂, -NHCONMe₂, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OEt), -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)NHMe, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh, y las fórmulas de:

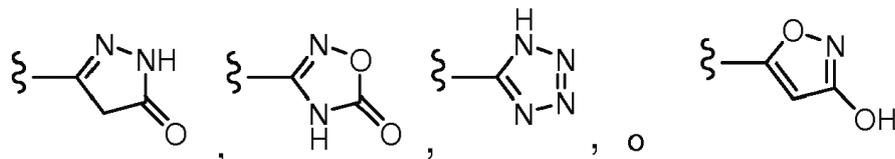
[Fórmula Química 36]



15

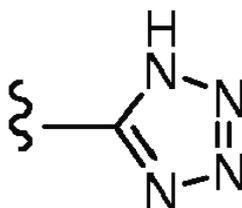
En una realización de “equivalente de carboxi”, se dan como ejemplos -CONHCN, -CONHSO₂Me, CONHOH, -SO₃H las fórmulas de

[Fórmula Química 37]



En una realización de “equivalente de carboxi”, se dan como ejemplos -CONHCN, -CONHSO₂Me, CONHOH y la fórmula

[Fórmula Química 38]



5

En los compuestos representados por la fórmula (I), se muestra a continuación una realización de “-X¹=X²-X³=X⁴”, -X⁵=, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁰, -L-, n p, q, el anillo A, y el anillo B.

En una realización, “-X¹=X²-X³=X⁴” es -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -N=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=N-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=C(R²)-N=C(R⁴)-, -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=N-, -N=C(R²)-N=C(R⁴)-, -N=C(R²)-C(R³)=N-, -C(R¹)=N-N=C(R⁴)-, -C(R¹)=N-C(R³)=N- o -C(R¹)=C(R²)-N=N-.

10

En alguna realización, “-X¹=X²-X³=X⁴” es -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -N=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=N-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=C(R²)-N=C(R⁴)- o -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=N-.

En otra realización, “-X¹=X²-X³=X⁴” es -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-.

En una realización, “-X⁵=” es -N= o -C(R¹²)=.

15

En alguna realización, “-X⁵=” es -N=.

En otra realización, “-X⁵=” es -C(H)= o -C(CH₃)=.

En una realización, “R¹” es un átomo de hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o alquiloxi sustituido o no sustituido.

En alguna realización, “R¹” es un átomo de hidrógeno o halógeno.

20

En otra realización, “R¹” es un átomo de hidrógeno.

En R¹, los sustituyentes de “alquilo sustituido o no sustituido” o “alquiloxi sustituido o no sustituido” incluyen halógeno.

En una realización, “R²” es un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

25

En alguna realización, “R²” es un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, “R²” es un átomo de hidrógeno, halógeno o metilo.

En R², los sustituyentes de “alquilo sustituido o no sustituido” o “alquiloxi sustituido o no sustituido” incluyen halógeno.

30

En R², los sustituyentes de “carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido”, “heterociclilo aromático sustituido o no sustituido” o “heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido” incluyen alquilo.

En una realización, “R³” es un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, o alquiloxi sustituido o no sustituido.

En alguna realización, "R³" es un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido.

En otra realización, "R³" es un átomo de hidrógeno o halógeno.

En R³, los sustituyentes de "alquilo sustituido o no sustituido" o "alquiloxi sustituido o no sustituido" incluyen halógeno.

5 En una realización, "R⁴" es un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, o alquiloxi sustituido o no sustituido.

En alguna realización, "R⁴" es un átomo de hidrógeno o halógeno.

En otra realización, "R⁴" es un átomo de hidrógeno.

10 En R⁴, los sustituyentes de "alquilo sustituido o no sustituido" o "alquiloxi sustituido o no sustituido" incluyen halógeno.

En una realización, R⁶ es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido, o heterocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido;

dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: =CR^{6a}R^{6b}, en la que R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o

20 dos de R⁶ unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alqueno sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s).

En alguna realización, R⁶ es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido, o heterocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido;

25 dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, o un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo; o

30 dos de R⁶ unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alqueno sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s).

En alguna realización, R⁶ es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o carbocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido.

En alguna realización, R⁶ es halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido.

35 En R⁶, los sustituyentes de "alquilo sustituido o no sustituido", "alqueno sustituido o no sustituido", "alquiloxi sustituido o no sustituido", "carbamoilo sustituido o no sustituido", "carbociclilo aromático sustituido o no sustituido", "carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido", "heterociclilo aromático sustituido o no sustituido", "heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido", "carbocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido", o "heterocicilil oxi no aromático sustituido o no sustituido" incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, alqueno, alquiloxi, haloalquiloxi, alquilimino

40 opcionalmente sustituido con un halógeno, alquiloxiimino opcionalmente sustituido con un sustituyente de grupo C, o heterociclilo aromático.

En alguna realización, los sustituyentes anteriores de R⁶ incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, alqueno, alquiloxiimino opcionalmente sustituido con un sustituyente de grupo C, o heterociclilo aromático.

En alguna realización, los sustituyentes anteriores de R⁶ incluyen halógeno o ciano.

45 En alguna realización, R⁶ es un átomo de flúor o metilo.

En alguna realización, R⁶ es metilo.

En una realización, R⁷ es halógeno, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no

sustituido, o carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido.

En alguna realización, R^7 es alquiloxi sustituido o no sustituido, o carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

En otra realización, R^7 es alquiloxi sustituido o no sustituido.

5 En R^7 , los sustituyentes de “alquiloxi sustituido o no sustituido”, “carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido”, o “carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido” incluyen halógeno.

En alguna realización, R^7 es metiloxi, etiloxi, isopropiloxi, difluorometiloxi, o ciclopropilo.

En alguna realización, R^7 es etiloxi, isopropiloxi o difluorometiloxi.

En una realización, R^8 es halógeno, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, o alquiloxi sustituido o no sustituido.

10 En alguna realización, R^8 es halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido.

En alguna realización, R^8 es halógeno o ciano.

En R^8 , los sustituyentes de “alquilo sustituido o no sustituido”, “alqueno sustituido o no sustituido”, “alquino sustituido o no sustituido” o “alquiloxi sustituido o no sustituido” incluyen halógeno.

En una realización, R^9 es carboxi.

15 En una realización, R^{10} es un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, o alquiloxi sustituido o no sustituido.

En alguna realización, R^{10} es un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido.

En alguna realización, R^{10} es un átomo de hidrógeno, halógeno o ciano.

En otra realización, R^{10} es un átomo de hidrógeno.

20 En R^{10} , los sustituyentes de “alquilo sustituido o no sustituido” o “alquiloxi sustituido o no sustituido” incluyen halógeno.

En una realización, n es 1 o 2.

En otra realización, n es 1.

En una realización, p es 1.

25 En una realización, q es 0 o 1.

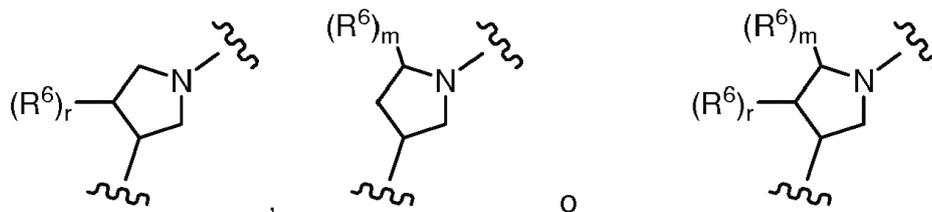
En una realización, -L- es metileno sustituido o no sustituido, o etileno sustituido o no sustituido.

En alguna realización, -L- es metileno.

En -L-, los sustituyentes de “metileno sustituido o no sustituido” o “etileno sustituido o no sustituido” incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo, alquiloxi, haloalquiloxi o carbociclo no aromático.

30 En alguna realización, el anillo A es la fórmula:

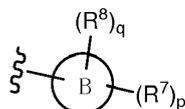
[Fórmula Química 42]



en la que R^6 es como se define anteriormente; r y m son cada uno independientemente 0, 1, o 2; $r+m \leq 3$.

En alguna realización, el anillo B está representado por la fórmula:

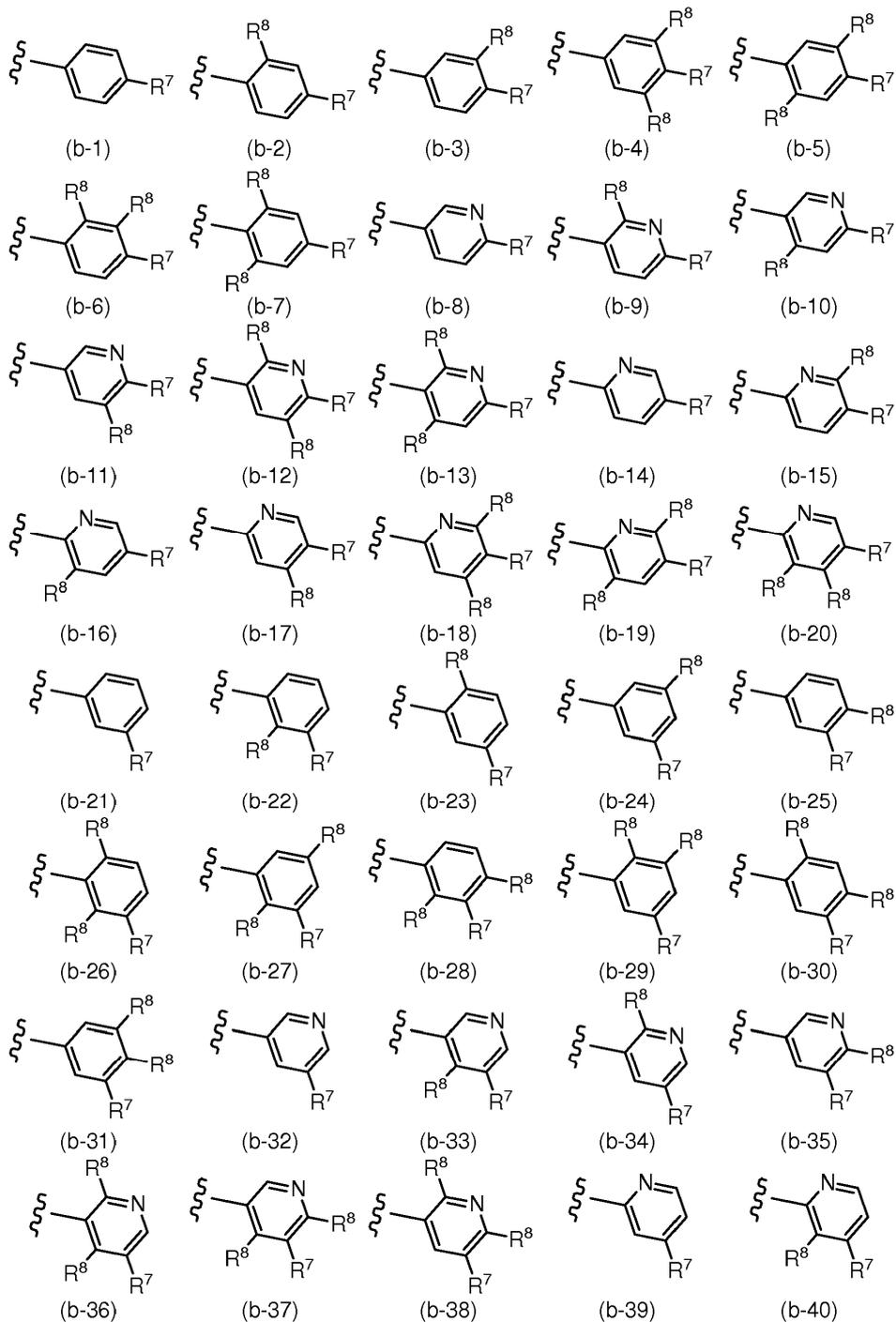
[Fórmula Química 43]



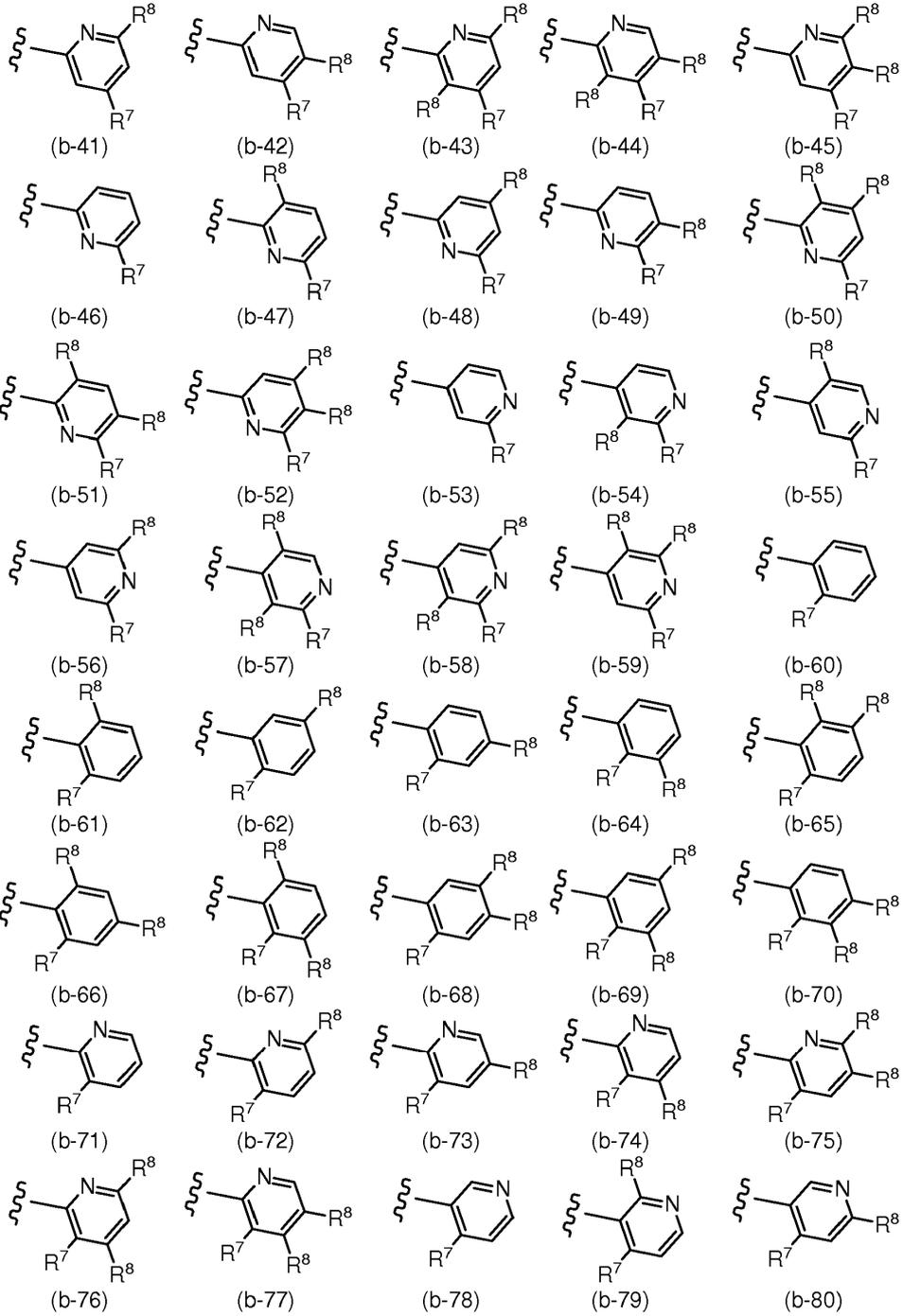
en la que R^7 , R^8 , p y q son como se definen en 1) anterior, es un grupo representado por la fórmula:

5

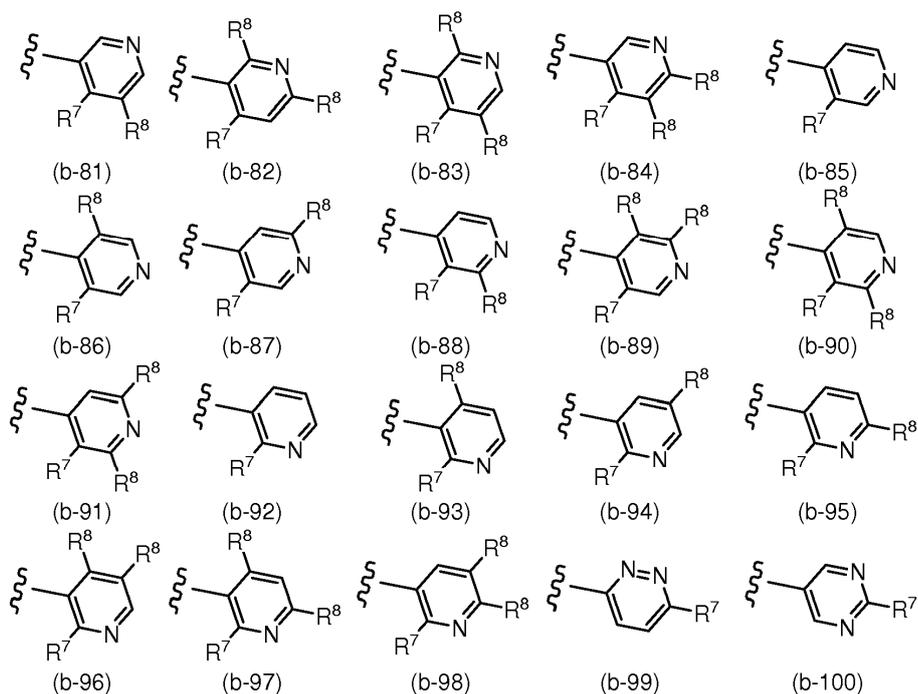
[Fórmula Química 44]



[Fórmula Química 45]



[Fórmula Química 46]



en las que R^7 y R^8 son como se definen en 1) anterior.

En alguna realización, el anillo B es (b-1) a (b-20).

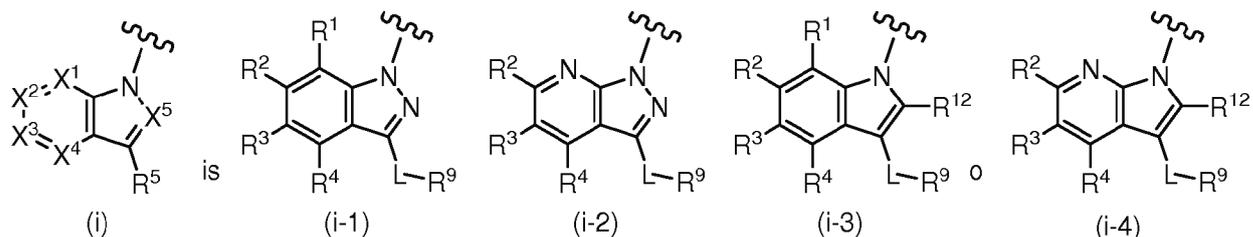
En alguna realización, el anillo B es (b-1), (b-2), (b-8), (b-10) o (b-14).

5 En otra realización, el anillo B es (b-1), (b-2) o (b-8).

En una realización, los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos indicados por combinaciones de los sustituyentes mostrados más abajo:

(1) Cuando

[Fórmula Química 47]



10

en las que, R^1 es un átomo de hidrógeno o halógeno; R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; R^4 es un átomo de hidrógeno;

-L- es metileno sustituido o no sustituido; R^9 es carboxi; R^{12} es un átomo de hidrógeno o metilo,

un compuesto en el que (i) es (i-1) (citado a continuación como I-1);

15

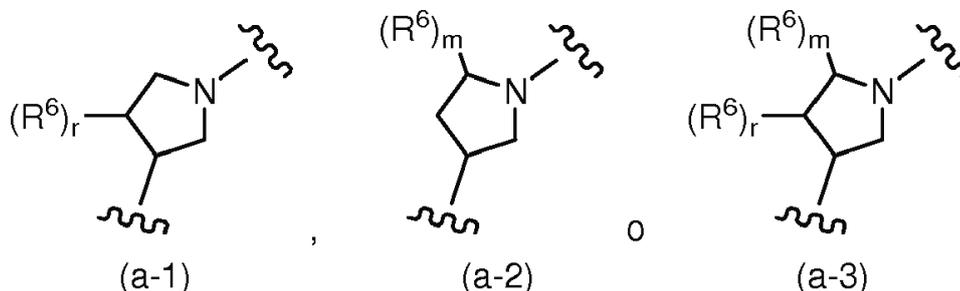
un compuesto en el que (i) es (i-2) (citado a continuación como I-2);

un compuesto en el que (i) es (i-3) (citado a continuación como I-3);

un compuesto en el que (i) es (i-4) (citado a continuación como I-4);

(2) Cuando el anillo A es

[Fórmula Química 48]



5 en las que, R^6 es como se define en 1) anterior; m y r son cada uno independientemente 1 o 2, y m + r es 1, 2, o 3,

un compuesto en el que el anillo A es (a-1), (a-2), o (a-3) (citado a continuación como A-1);

un compuesto en el que el anillo A es (a-1) o (a-2) (citado a continuación como A-2);

10 (3) un compuesto en el que R^6 son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido; o dos de R^6 unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: $=CR^{6a}R^{6b}$, en la que R^{6a} y R^{6b} son un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o dos de R^6 unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alqueno sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s) (citado a continuación como R6-1);

20 un compuesto en el que R^6 son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido; o dos de R^6 unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, o la fórmula: $=CR^{6a}R^{6b}$, en la que R^{6a} y R^{6b} son un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; o

25 dos de R^6 unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alqueno sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s). (citado a continuación como R6-2);

un compuesto en el que R^6 son cada uno independientemente halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido (citado a continuación como R6-3);

30 un compuesto en el que R^6 son cada uno independientemente halógeno, ciano, o metilo (citado a continuación como R6-4);

(4) un compuesto en el que el anillo B es (b-1), (b-2) o (b-8) (citado a continuación como B-1);

un compuesto en el que el anillo B es (b-1) o (b-8) (citado a continuación como B-2);

35 (5) un compuesto en el que R^7 es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, o carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido (citado a continuación como R7-1);

un compuesto en el que R^7 es alquilo sustituido o no sustituido, o carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido (citado a continuación como R7-2);

40 (6) un compuesto en el que R^8 son cada uno independientemente halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, o alquilo sustituido o no sustituido (citado a continuación como R8-1);

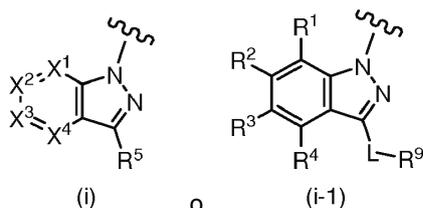
un compuesto en el que R^8 son cada uno independientemente halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido,

2, R8-1),(I-4, A-2, R6-4, B-1, R7-2, R8-2),(I-4, A-2, R6-4, B-1, R7-2, R8-3),(I-4, A-2, R6-4, B-2, R7-1, R8-1),(I-4, A-2, R6-4, B-2, R7-1, R8-2),(I-4, A-2, R6-4, B-2, R7-1, R8-3),(I-4, A-2, R6-4, B-2, R7-2, R8-1),(I-4, A-2, R6-4, B-2, R7-2, R8-2),(I-4, A-2, R6-4, B-2, R7-2, R8-3).

5 En una realización de la descripción, los compuestos representados por la fórmula (Ia) incluyen los siguientes compuestos indicados por combinaciones de los sustituyentes mostrados más abajo:

(1) Cuando

[Fórmula Química 49]



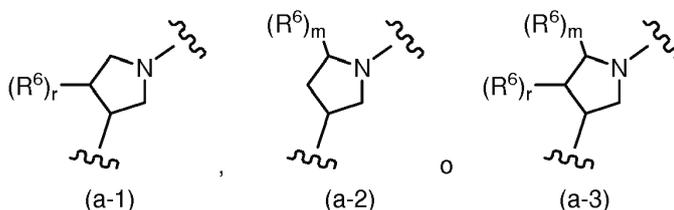
10 en las que, R¹ es un átomo de hidrógeno o halógeno; R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; R⁴ es un átomo de hidrógeno;

-L- es metileno sustituido o no sustituido; R⁹ es carboxi,

un compuesto en el que (i) es (i-1) (citado a continuación como I-1);

(2) Cuando el anillo A es

[Fórmula Química 50]



15 en las que R⁶ es como se define en 1) anterior; m y r son independientemente 1 o 2, y m + r es 1, 2, o 3,

un compuesto en el que el anillo A es (a-1), (a-2), o (a-3) (citado a continuación como A-1);

un compuesto en el que el anillo A es (a-1) o (a-2) (citado a continuación como A-2);

20 (3) un compuesto en el que R⁶ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, carbociclo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclo oxi no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclo oxi no aromático sustituido o no sustituido; o dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: =CR^{6a}R^{6b}, en la que R^{6a} y R^{6b} son un átomo de hidrógeno, ciano, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (citado a continuación como R6-1);

25 un compuesto en el que R⁶ es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, carbociclo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclo oxi no aromático sustituido o no sustituido, o heterociclo oxi no aromático sustituido o no sustituido; o dos de R⁶ unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, o la fórmula: =CR^{6a}R^{6b}, en la que R^{6a} y R^{6b} son un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido (citado a continuación como R6-2);

un compuesto en el que R⁶ son cada uno independientemente halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido (citado a continuación como R6-3);

(4) un compuesto en el que el anillo B es (b-1), (b-2) o (b-8) (citado a continuación como B-1);

un compuesto en el que el anillo B es (b-1) o (b-8) (citado a continuación como B-2);

5 (5) un compuesto en el que q es 0 (citado a continuación como R8-1);

un compuesto en el que q es 1 y R⁸ es halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, o alquiloxi sustituido o no sustituido (citado a continuación como R8-2);

un compuesto en el que q es 1 y R⁸ es halógeno o ciano (citado a continuación como R8-3);

10 compuestos en los que las combinaciones de i, el anillo A, R⁶, el anillo B y R⁸ (I, A, R6, B, R8) como se muestran a continuación:

(I, A, R6, B, R8) = (I-1, A-1, R6-1, B-1, R8-1),(I-1, A-1, R6-1, B-1, R8-2),(I-1, A-1, R6-1, B-1, R8-3),(I-1, A-1, R6-1, B-2, R8-1),(I-1, A-1, R6-1, B-2, R8-2),(I-1, A-1, R6-1, B-2, R8-3),(I-1, A-1, R6-2, B-1, R8-1),(I-1, A-1, R6-2, B-1, R8-2),(I-1, A-1, R6-2, B-1, R8-3),(I-1, A-1, R6-2, B-2, R8-1),(I-1, A-1, R6-2, B-2, R8-2),(I-1, A-1, R6-2, B-2, R8-3),(I-1, A-1, R6-3, B-1, R8-1),(I-1, A-1, R6-3, B-1, R8-2),(I-1, A-1, R6-3, B-1, R8-3),(I-1, A-1, R6-3, B-2, R8-1),(I-1, A-1, R6-3, B-2, R8-2),(I-1, A-1, R6-3, B-2, R8-3),(I-1, A-2, R6-1, B-1, R8-1),(I-1, A-2, R6-1, B-1, R8-2),(I-1, A-2, R6-1, B-1, R8-3),(I-1, A-2, R6-1, B-2, R8-1),(I-1, A-2, R6-1, B-2, R8-2),(I-1, A-2, R6-1, B-2, R8-3),(I-1, A-2, R6-2, B-1, R8-1),(I-1, A-2, R6-2, B-1, R8-2),(I-1, A-2, R6-2, B-1, R8-3),(I-1, A-2, R6-2, B-2, R8-1),(I-1, A-2, R6-2, B-2, R8-2),(I-1, A-2, R6-2, B-2, R8-3),(I-1, A-2, R6-3, B-1, R8-1),(I-1, A-2, R6-3, B-1, R8-2),(I-1, A-2, R6-3, B-1, R8-3),(I-1, A-2, R6-3, B-2, R8-1),(I-1, A-2, R6-3, B-2, R8-2),(I-1, A-2, R6-3, B-2, R8-3).

Los compuestos según la presente invención se caracterizan por el hecho de que tienen actividad antagonista del receptor de DP, actividad antagonista del receptor de CRTH2 y/o actividad antagonista contra el receptor de DP y el receptor de CRTH2.

25 En otra realización, los compuestos según la presente invención se caracterizan por el hecho de que los compuestos tienen una alta actividad antagonista del receptor de CRTH2 gracias a la introducción de al menos un R⁶ en el anillo A en la fórmula (I).

Los compuestos representados por la fórmula (I) no se limitan a los isómeros específicos, sino que incluyen todos los isómeros posibles (por ejemplo, isómeros ceto-enol, isómeros imina-enamina, diastereoisómeros, enantiómeros, rotámeros, etc.), racematos, o mezclas de estos.

30 Uno o más átomos de hidrógeno, carbono y/o de otro tipo en los compuestos representados por la fórmula (I) se pueden reemplazar por isótopos de átomos de hidrógeno, carbono y/o de otro tipo, respectivamente. Los ejemplos de isótopos incluyen hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ¹²³I y ³⁶Cl, respectivamente. Los compuestos reemplazados por los isótopos anteriores son útiles como medicamentos e incluyen todos los compuestos radioetiquetados del compuesto representado por la fórmula (I). La presente invención abarca un "método de radioetiquetado" en la fabricación de "compuestos radioetiquetados", que es útil para estudios sobre la farmacocinética de los fármacos metabolizados y estudios sobre ensayos de unión, y/o como herramienta de diagnóstico.

35 Un compuesto radioetiquetado de los compuestos representados por la fórmula (I) se pueden preparar usando un método bien conocido en el campo técnico correspondiente. Por ejemplo, un compuesto marcado con tritio de la fórmula (I) se puede preparar mediante la introducción de un tritio en un cierto compuesto de la fórmula (I), por medio de una reacción de deshalogenación catalítica usando un tritio. Este método comprende la reacción con un precursor halogenado de manera adecuada del compuesto de la fórmula (I) con gas de tritio en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd/C, y en presencia o ausencia de una base. Para otro método adecuado de preparación de un compuesto marcado con tritio, remítase al documento: Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Parte A), Capítulo 6 (1987). Un compuesto marcado con ¹⁴C se puede preparar usando una materia prima que tiene ¹⁴C.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen, por ejemplo, sales con metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio y potasio), metal alcalino-térreo (por ejemplo, calcio y bario), magnesio, metal de transición (por ejemplo, cinc y hierro), amoníaco, bases orgánicas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, dicitohexilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, meglumina, etilendiamina, piridina, picolina, quinolina) y aminoácidos, o sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido yodhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo,

5 ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido ascórbico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico). Algunos de los ejemplos son sales con ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico y similares. Estas sales se pueden formar con el método habitual.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos, etc.) y/o polimorfos cristalinos. La presente invención abarca esos diversos solvatos y polimorfos cristalinos. Los "solvatos" pueden ser aquellos en los que cualquier cantidad de moléculas de disolvente (por ejemplo, moléculas de agua, etc.) están coordinadas con los compuestos representados por la fórmula (I). Cuando los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de estos se dejan reposar en la atmósfera, los compuestos pueden absorber agua, dando como resultado la unión del agua adsorbida o la formación de hidratos. La recristalización de los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden producir polimorfos cristalinos.

15 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden formar profármacos. Los profármacos son derivados de los compuestos de la presente invención que tienen grupos química o metabólicamente degradables y son compuestos que se convierten en los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas in vivo. Los profármacos incluyen compuestos que se convierten en los compuestos representados por la fórmula (I) mediante oxidación enzimática, reducción, hidrólisis y similares en condiciones fisiológicas in vivo y compuestos que se convierten en los compuestos representados por la fórmula (I) mediante hidrólisis por ácido gástrico y similares. Los métodos para seleccionar y preparar derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Design of Prodrugs, Elsevier, Ámsterdam 1985. Los propios profármacos pueden ser compuestos activos.

25 Cuando los compuestos representados por la fórmula (I) o las sales de farmacéuticamente aceptables estos tienen hidroxilo, los profármacos incluyen derivados de aciloxi y derivados de sulfoniloxi que se preparan por ejemplo haciendo reaccionar los compuestos que tienen hidroxilo con haluro de acilo adecuado, anhídrido de ácido adecuado, cloruro de sulfonilo adecuado, anhídrido de sulfonilo adecuado, y anhídrido mixto o con un agente de condensación. Por ejemplo, se ejemplifican $\text{CH}_3\text{COO}-$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$, $\text{tert-BuCOO}-$, $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{COO}-$, $\text{PhCOO}-$, $(m\text{-NaOOCPh})\text{COO}-$, $\text{NaOOCCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COO}-$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2\text{COO}-$, 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- , $p\text{-CH}_3\text{PhSO}_3$, y similares.

(Métodos de síntesis generales para los compuestos de la presente invención)

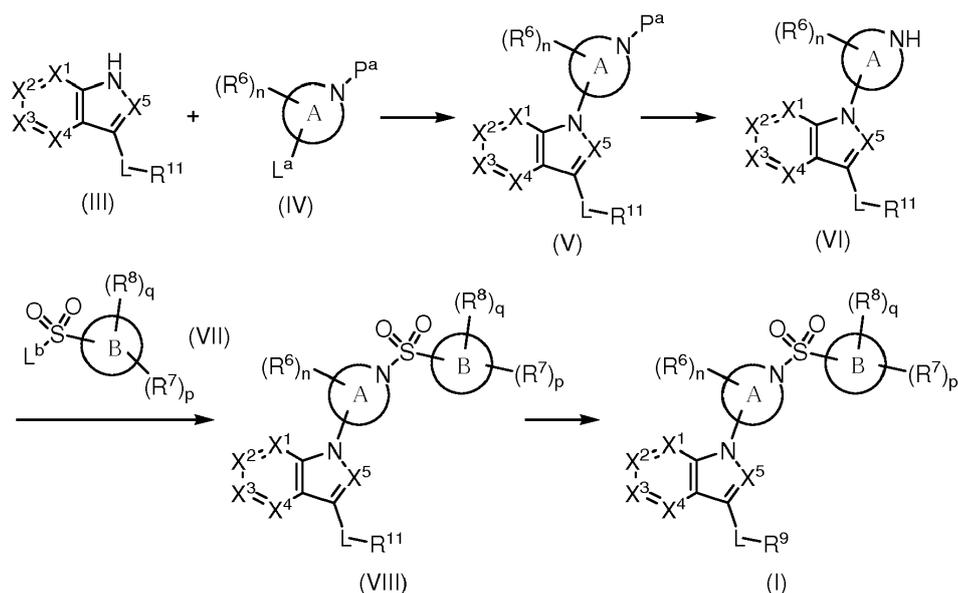
Por ejemplo, los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos de síntesis generales descritos más adelante. Los métodos de extracción, purificación y similares se pueden realizar mediante el método habitual para los experimentos de química orgánica.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar teniendo en cuenta los métodos conocidos en el estado de la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos A, B o C que se indican más adelante. Además, un racemato o un isómero óptico se incluyen en las fórmulas estructurales de (I), (III) a (XVII), (VIIIa) a (VIIIe) y (Ia) a (Ie).

40 El Método A se describe a continuación,

[Fórmula Química 51]



en las que el Anillo A, el Anillo B, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, L, n, p y q son como se definen en 1) anterior; R¹¹ es éster; L^a es un grupo saliente, tal como halógeno y similar, o hidroxilo; L^b es halógeno; y P^a es un grupo saliente de amina.

5 Etapa 1

Cuando L^a del compuesto representado por la fórmula (IV) es un grupo hidroxilo, los compuestos se pueden cambiar a un derivado de sulfonilo, y el derivado se puede condensar con el compuesto representado por la fórmula (III) para obtener el compuesto representado por la fórmula (V).

10 El derivado de sulfonilo se puede sintetizar mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula (IV) con un agente de sulfonilación en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina y similares.

Como agente de sulfonilación, algunos de los ejemplos son cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares. El agente de sulfonilación se puede usar de 1 a 5 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (IV).

Como temperatura de reacción, un ejemplo es -80°C a 50°C. Preferiblemente, un ejemplo es -20°C a 20°C.

15 Como tiempo de reacción, un ejemplo es 0,1 a 24 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 0,5 a 12 horas.

Como disolvente de reacción, se pueden usar acetonitrilo, THF, tolueno, diclorometano y similares.

20 El compuesto representado por la fórmula (IV) o el derivado de sulfonilo se puede usar de 1 a 5 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (III) en la reacción de condensación. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de 1 a 5 equivalentes de la base por equivalente del compuesto representado por la fórmula (III).

Como base, algunos de los ejemplos son hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio y similares.

25 Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 150°C. Preferiblemente, un ejemplo es 20°C a 120°C. Esta reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas a la temperatura adecuada, si fuera necesario.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 5 minutos a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 3 a 12 horas.

Como disolvente de reacción, algunos ejemplos son THF, DMF, DMA, DMSO, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

Etapa 2

30 El compuesto representado por la fórmula (VI) se puede sintetizar mediante la reacción de desprotección del compuesto representado por la fórmula (V) en condiciones ácidas o en condiciones de hidrogenación.

[Condiciones ácidas]

5 Como ácido, algunos de los ejemplos son ácido clorhídrico-acetato de etilo, ácido clorhídrico-metanol, ácido clorhídrico-dioxano, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y similares. Como ácido de Lewis, algunos de los ejemplos son yodotrimetilsilano, BBr₃, AlCl₃, BF₃(Et₂O) y similares. El ácido se puede usar de 1 a 20 equivalentes en moles por equivalente del compuesto representado por la fórmula (V).

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 60°C. Preferiblemente, un ejemplo es 0°C a 20°C.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 0,5 a 48 horas.

10 Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son acetato de etilo, diclorometano, THF, metanol, etanol, agua, acetona, acetonitrilo, DMF, dioxano y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

[Condiciones de hidrogenación]

El compuesto representado por la fórmula (V) se puede hidrogenar en presencia de Pd-carbono en gas de hidrógeno para obtener el compuesto representado por la fórmula (VI).

15 Como presión de hidrógeno, un ejemplo es 1 a 50 presiones. Como fuente de hidrógeno, se pueden usar ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 40°C. Preferiblemente, un ejemplo es 10°C a 30°C.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 0,5 a 12 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 1 a 6 horas.

Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son metanol, etanol, agua, THF, acetato de etilo y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

20 Etapa 3

El compuesto representado por la fórmula (VIII) o el compuesto representado por la fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (VI) y el compuesto representado por la fórmula (VII).

25 El compuesto representado por la fórmula (VII) se puede usar de 0,8 a 2 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (VI). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de 1 a 5 equivalentes de la base por equivalente del compuesto representado por la fórmula (VII).

Como base, algunos de los ejemplos son trietilamina, diisopropilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 150°C. Preferiblemente, un ejemplo es 0°C a 30°C.

30 Como tiempo de reacción, un ejemplo es 5 minutos a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 5 minutos a 1 hora.

Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son acetato de etilo, diclorometano, THF, DMF, DMSO, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

Etapa 4

35 El compuesto representado por la fórmula (I) se puede sintetizar mediante la hidrólisis del compuesto representado por la fórmula (VIII) en condiciones básicas, si fuera necesario.

La base se puede usar de 1 a 5 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (VIII).

Como base, algunos de los ejemplos son hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de bario y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 150°C. Preferiblemente, un ejemplo es 0°C a 25°C.

40 Como tiempo de reacción, un ejemplo es 5 minutos a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 5 minutos a 2 horas.

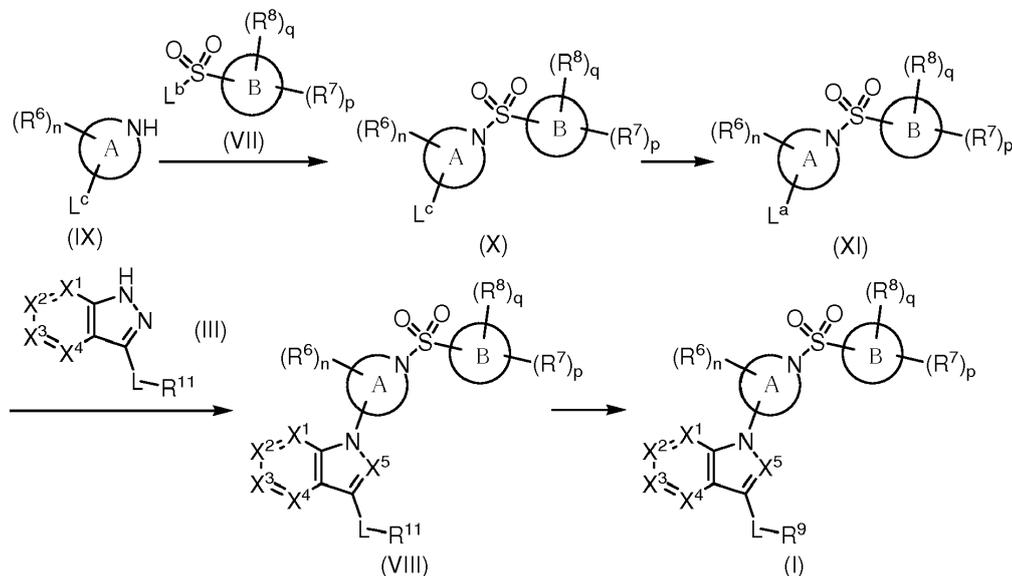
Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son THF, metanol, etanol, isopropanol, DMF, DMSO, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

El compuesto deseado representado por las fórmulas (V), (VI) o (I) en cada etapa se puede purificar mediante el

método habitual, tal como cromatografía en columna, recristalización y similares, si fuera necesario.

El Método B se describe a continuación,

[Fórmula Química 52]



- 5 en las que el Anillo A, el Anillo B, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{11}, L, n, p, q$ y L^b son como se definen anteriormente; L^a es hidróxido o un grupo saliente tal como halógeno, p-toluenosulfonilo y similares; L^c es halógeno u OP^b , en el que P^b es un grupo protector de hidróxido.

Etapa 1

- 10 El compuesto representado por la fórmula (X) se puede sintetizar mediante la reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (IX) y el compuesto representado por la fórmula (VII).

El compuesto representado por la fórmula (IX) se puede usar de 0,8 a 2 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (VII). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de 1 a 5 equivalentes de la base por equivalente del compuesto representado por la fórmula (VII).

- 15 Como base, algunos de los ejemplos son trietilamina, diisopropilamina, piridina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 150°C . Preferiblemente, un ejemplo es 0°C a 30°C .

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 5 minutos a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 5 minutos a 1 hora.

Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son acetato de etilo, diclorometano, THF, DMF, DMSO, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

- 20 Etapa 2

En caso de que sea necesario, se lleva a cabo la Etapa 2.

El compuesto representado por la fórmula (XI) se puede sintetizar mediante la reacción de desprotección del compuesto representado por la fórmula (X) en condiciones básicas o en condiciones de hidrogenación.

[Condiciones básicas]

- 25 La base se puede usar de 1 a 5 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (X).

Como base, algunos de los ejemplos son hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 150°C . Preferiblemente, un ejemplo es 0°C a 30°C .

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 5 minutos a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 5 minutos a 2 horas.

Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son THF, metanol, DMF, DMSO, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

[Condiciones de hidrogenación]

5 El compuesto representado por la fórmula (X) se puede hidrogenar en presencia de Pd(OH)₂ en gas de hidrógeno para obtener el compuesto representado por la fórmula (XI).

Como presión de hidrógeno, un ejemplo es 1 a 50 presiones. Como fuente de hidrógeno, se pueden usar ciclohexeno, 1,4-ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 40°C. Preferiblemente, un ejemplo es 10°C a 30°C.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 0,5 a 12 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 1 a 6 horas.

10 Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son metanol, etanol, agua, THF, acetato de etilo, ácido acético y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

Etapa 3

15 Cuando L^a del compuesto representado por la fórmula (XI) es un grupo hidroxilo, los compuestos se pueden cambiar a un derivado de sulfonilo, y el derivado se puede condensar con el compuesto representado por la fórmula (III) para obtener el compuesto representado por la fórmula (VIII) o el compuesto representado por la fórmula (I).

El derivado de sulfonilo se puede sintetizar mediante la reacción del compuesto representado por la fórmula (XI) de la cual L^a es un grupo hidroxilo con un agente de sulfonilación en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina y similares.

20 Como agente de sulfonilación, algunos de los ejemplos son cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares. El agente de sulfonilación se puede usar de 1 a 5 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (XI).

Como temperatura de reacción, un ejemplo es -80°C a 50°C. Preferiblemente, un ejemplo es -20°C a 20°C.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 0,1 a 24 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 0,5 a 12 horas.

Como disolvente de reacción, se pueden usar acetonitrilo, THF, tolueno, diclorometano y similares.

25 El compuesto representado por la fórmula (XI) o el derivado de sulfonilo se puede usar de 1 a 5 equivalentes por equivalente del compuesto representado por la fórmula (III) en la reacción de condensación. Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de 1 a 5 equivalentes de la base por equivalente del compuesto representado por la fórmula (III).

30 Como base, algunos de los ejemplos son hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de cesio, hidróxido de cesio y similares.

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 0°C a 150°C. Preferiblemente, un ejemplo es 20°C a 120°C. Esta reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas a la temperatura adecuada, si fuera necesario.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 5 minutos a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 3 a 12 horas.

35 Como disolvente de reacción, algunos ejemplos son THF, DMF, DMA, DMSO, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

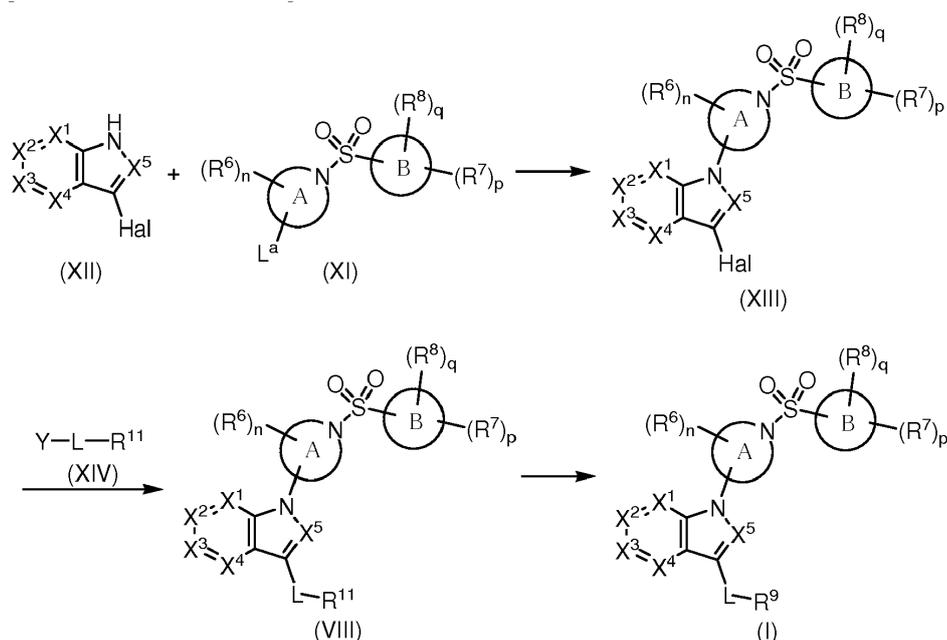
Etapa 4

Esta reacción se puede llevar a cabo en una forma similar a la que se describe en la Etapa 4 del Método A.

40 El compuesto deseado representado por las fórmulas (X), (XI) o (I) en cada etapa se puede purificar mediante el método habitual, tal como cromatografía en columna, recristalización y similares, si fuera necesario.

El Método C se describe a continuación,

[Fórmula Química 53]



en las que el Anillo A, el Anillo B, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, L, n, p, q y L^a son como se definen anteriormente; Hal es halógeno; Y es tributilestaño, trimetilestaño, Zn-Hal, ácido borónico o boronato.

Etapa 1

- 5 De forma similar a la descrita en la Etapa 3 del Método B, el compuesto representado por la fórmula (XIII) se puede sintetizar mediante la reacción de condensación del compuesto representado por la fórmula (XI) y el compuesto representado por la fórmula (XII).

Etapa 2

- 10 El compuesto representado por la fórmula (VIII) se puede sintetizar por la reacción de acoplamiento del compuesto representado por la fórmula (XIII) y el compuesto representado por la fórmula (XIV) en presencia de un catalizador de metal y una base.

15 Como catalizador de metal, algunos de los ejemplos son acetato de paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio y similares. El catalizador se puede usar de 0,001 a 0,5 equivalentes en moles por equivalente del compuesto representado por la fórmula (XIII).

Como base, algunos de los ejemplos son hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-butóxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio y similares. La base se puede usar de 1 a 10 equivalentes en moles por equivalente del compuesto representado por la fórmula (XIII).

- 20 El compuesto representado por la fórmula (XIV) se puede usar de 1 a 10 equivalentes en moles por equivalente del compuesto representado por la fórmula (XIII).

Como temperatura de reacción, un ejemplo es 20°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Esta reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas a la temperatura adecuada, si fuera necesario.

Como tiempo de reacción, un ejemplo es 0,1 a 48 horas. Preferiblemente, un ejemplo es 0,5 a 12 horas.

- 25 Como disolvente de reacción, algunos de los ejemplos son THF, tolueno, DMF, dioxano, agua y similares. También se puede usar una mezcla de los disolventes antes mencionados.

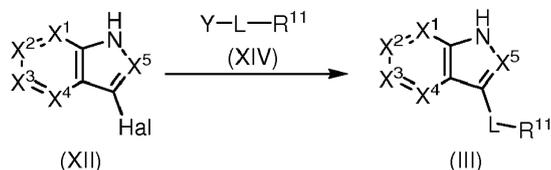
Etapa 3

Esta reacción se puede llevar a cabo en una forma similar a la que se describe en la Etapa 4 de los Métodos A y B.

- 30 Como compuesto representado por la fórmula (III), se puede usar un producto comercial o el compuesto se puede sintetizar. El método de síntesis del compuesto representado por la fórmula (III) se ejemplifica con respecto al

siguiente método, pero sin limitarlo. La estructura de la fórmula (III) incluye un compuesto racémico y un compuesto ópticamente activo.

[Fórmula Química 54]

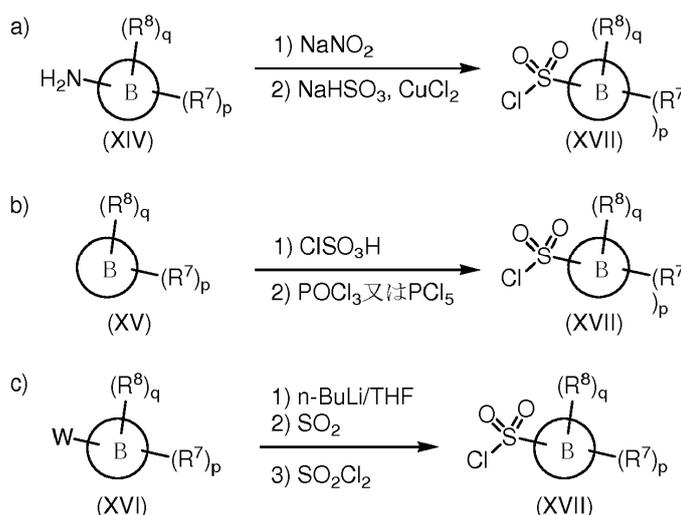


5 en las que $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, R^{11}, L, Hal$ e Y son como se definen anteriormente.

De forma similar a la descrita en la Etapa 2 del Método C, el compuesto representado por la fórmula (III) se puede sintetizar del compuesto representado por la fórmula (XII).

10 Como compuesto representado por la fórmula (XVII), se puede usar un producto comercial o el compuesto se puede sintetizar. Los métodos de síntesis del compuesto representado por la fórmula (XVII) se ejemplifican con respecto a los siguientes métodos, pero sin limitarlos.

[Fórmula Química 55]



en las que el Anillo B, R^7, R^8 y q son como se definen en 1) anterior; W es halógeno.

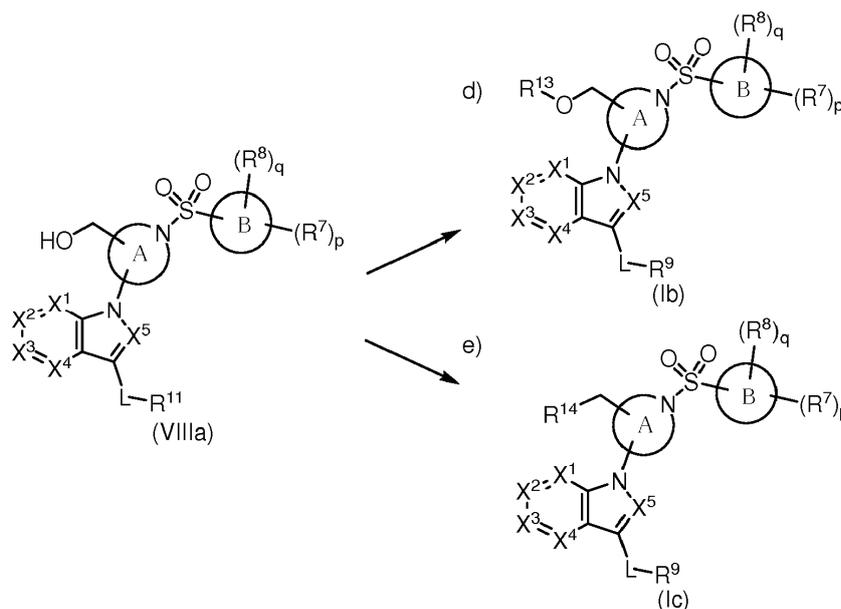
15 a) El compuesto representado por la fórmula (XV) 1) se puede diazotizar mediante nitrito de sodio, y después, 2) el compuesto resultante se puede hacer reaccionar con sulfito de sodio y cloruro de cobre para obtener el compuesto representado por la fórmula (VII).

b) El compuesto representado por la fórmula (XVI) 1) se puede sulfonar mediante $ClSO_3H$, y después, 2) un grupo hidroxilo del compuesto resultante se puede clorar mediante $POCl_3$ o PCl_5 para obtener el compuesto representado por la fórmula VII)

20 c) El compuesto representado por la fórmula (XVII) 1) se puede litiar mediante $n-BuLi$, y después, 2) el compuesto resultante se puede sulfonililar mediante SO_2 , y finalmente, 3) el compuesto resultante se puede hacer reaccionar con SO_2Cl_2 para obtener el compuesto representado por la fórmula (VII). Como W , se prefieren bromo o yodo.

25 Cada uno de los sustituyentes de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ o R^{12} en el compuesto representado por la fórmula (I) se cambia a otro grupo funcional según los métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, cada sustituyente se puede cambiar a otro grupo funcional mediante los siguientes métodos.

[Fórmula Química 56]

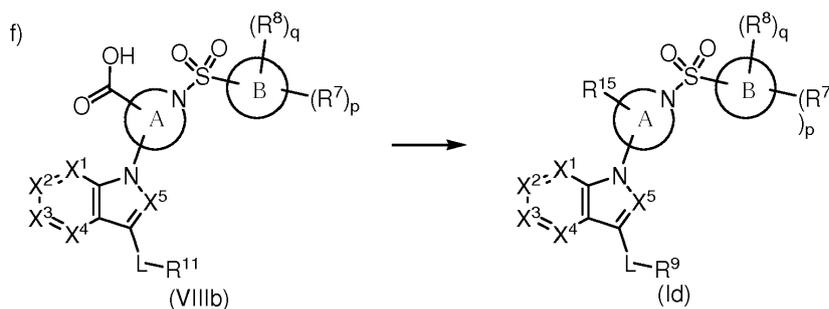


5 en las que el Anillo A, el Anillo B, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, L, p, y q son como se definen anteriormente; R¹³ es alquilo sustituido o no sustituido, alquenido sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, un carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, un carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, un heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, o un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido; R¹³ es halógeno, ciano, amino sustituido o no sustituido, un heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, u -OR¹³.

10 d) El compuesto representado por la fórmula (VIIIa) se puede alquilar mediante el método conocido, y después el compuesto resultante se puede hidrolizar para obtener el compuesto representado por la fórmula (Ib).

e) El grupo hidroxi del compuesto representado por la fórmula (VIIIa) se puede cambiar a un grupo saliente, si es necesario, y después, el compuesto resultante se puede hacer reaccionar con una variedad de agentes nucleofílicos, y se puede hidrolizar para obtener el compuesto representado por la fórmula (Ic).

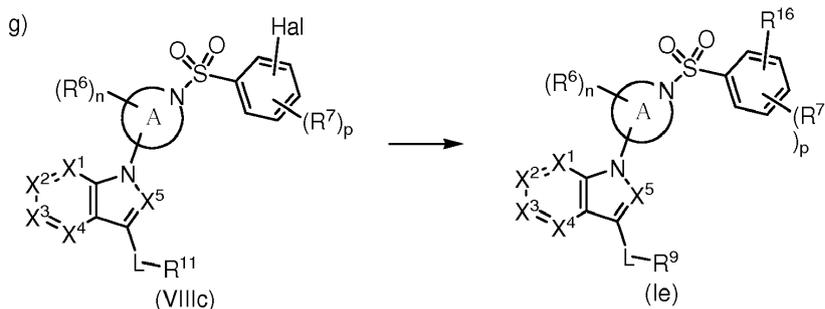
[Fórmula Química 57]



15 en las que el Anillo A, el Anillo B, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, L, p, y q son como se definen anteriormente; R¹⁵ es heterociclilo aromático sustituido o no sustituido.

20 f) El grupo carboxi del compuesto representado por la fórmula (VIIIb) se puede cambiar a otro grupo funcional según el método conocido, y después, el compuesto resultante se puede hidrolizar para obtener el compuesto representado por la fórmula (Id).

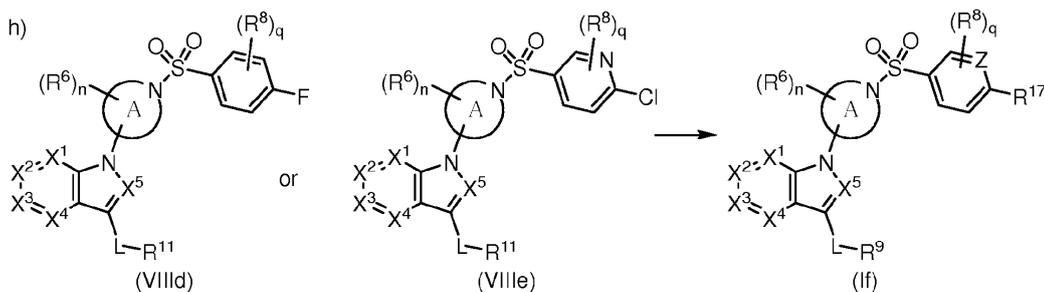
[Fórmula Química 58]



5 en las que el Anillo A, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹¹, L, p y Hal son como se definen anteriormente; R¹⁶ es ciano, alquenoilo sustituido o no sustituido, alquinoilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, un carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, un carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, un heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, o un heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido.

g) El compuesto representado por la fórmula (VIIIc) se puede someter a una reacción de acoplamiento con un catalizador de metal, y el compuesto resultante se puede hidrolizar para obtener el compuesto representado por la fórmula (Ie).

[Fórmula Química 59]



10 en las que el Anillo A, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹¹, L y q son como se definen anteriormente; R¹⁷ es alquiloxi sustituido o no sustituido, o carbocicliloxi no aromático sustituido o no sustituido.

15 h) El compuesto representado por las fórmulas (VIIIId) u (VIIIle) se puede hacer reaccionar con R¹⁷H en condiciones básicas, y el compuesto resultante se puede hidrolizar para obtener el compuesto representado por la fórmula (If).

20 Los compuestos de la presente invención muestra actividad antagonista del receptor de PGD2 (un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2). En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden usar como agente terapéutico para prevenir y/o tratar enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, conjuntivitis alérgica, alergia a los alimentos y similares; mastocitosis sistémica; trastorno sistémico de la activación de los mastocitos; enfisema pulmonar; bronquitis crónica; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastorno cutáneo caracterizado por prurito, tal como dermatitis atópica y urticaria; enfermedades producidas en forma secundaria debido a un comportamiento acompañado por prurito, tal como cataratas y desprendimiento de retina; daños cerebrales tal como trastorno cerebrovascular, trastorno cerebral degenerativo y enfermedad desmielinizante; sonambulismo; síndrome de Churg-Strauss; dermatitis papular, tal como filariasis; vasculitis; panarteritis; granuloma eosinofílico cutáneo; enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple y rechazo al trasplante; neumopatía eosinofílica; histiocitosis; neumonía; aspergilosis; pleuresía; sarcoidosis; fibrosis pulmonar; eosinofilia; enrojecimiento cutáneo tal como enrojecimiento facial por ácido nicotínico; filariasis; esquistosomiasis; triquinosis; coccidioidomycosis; tuberculosis; cáncer bronquial; linfoma; enfermedad de Hodgkin y similares.

30 Los compuestos de la presente invención no solo tienen actividad antagonista del receptor de PGD2 sino que también son útiles como medicamentos y presentan algunas o todas las siguientes características beneficiosas:

a) Los compuestos son inhibidores débiles de las enzimas CYP (por ejemplo, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4).

b) Los compuestos muestran buena farmacocinética, tal como biodisponibilidad alta y depuración moderada.

- c) Los compuestos tienen una alta estabilidad metabólica.
- d) Los compuestos no tienen acción inhibitoria irreversible contra las enzimas CYP (tal como CYP3A4) cuando la concentración se encuentra dentro del intervalo descrito en la presente memoria descriptiva según las condiciones de medida.
- 5 e) Los compuestos no tienen mutagenicidad.
- f) Los compuestos están asociados a un bajo riesgo cardiovascular.
- g) Los compuestos tienen una alta solubilidad.
- h) Los compuestos son altamente selectivos para los receptores de PGD2 (receptores de DP y/o receptores de CRTH2).
- 10 Para los fines de tratar las enfermedades antes mencionadas en seres humanos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral como polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, píldoras, líquidos y similares, o por vía parenteral, como inyecciones, supositorios, fármacos percutáneos, productos para inhalar y similares. Las dosis eficaces de los presentes compuestos se pueden mezclar con excipientes adecuados para la forma de dosificación, tales como cargas, aglutinantes, humectantes, disgregantes y lubricantes, según sea
- 15 adecuado, para formar preparaciones farmacéuticas. Para preparar una inyección, la esterilización se lleva a cabo con un portador adecuado.
- Las composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden administrar de manera oral o parenteral. Para la administración oral, las formas de dosificación habituales, tales como comprimidos, gránulos, polvos y cápsulas, se pueden preparar según métodos convencionales. Para la administración parenteral, se puede usar de
- 20 manera adecuada cualquier forma de dosificación habitual, tal como una inyección. Los compuestos según la presente invención se pueden usar de manera adecuada como preparaciones orales debido a su alta capacidad de absorción oral.
- Las dosis eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden mezclar con diversos excipientes farmacéuticos adecuados para la forma de dosificación, tales como cargas, aglutinantes, disgregantes y lubricantes, según sea apropiado, para formar composiciones farmacéuticas.
- 25 La dosis depende del estado de la enfermedad, la vía de administración, o la edad o el peso del paciente. La dosis oral usual en adultos es 0,1 a 100 mg/kg por día, preferiblemente, 1 a 20 mg/kg por día.
- Preferiblemente, la dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se determina según la edad y el peso del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y similares. La dosis oral usual en
- 30 adultos se encuentra en el intervalo de 0,05 a 100 mg/kg por día, preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg por día. La dosis parenteral para adultos varía considerablemente según la vía de administración; sin embargo, con frecuencia se encuentra en el intervalo de 0,005 a 10 mg/kg por día, preferiblemente 0,01 a 1 mg/kg por día. La dosis se puede administrar una vez por día o se puede dividir en múltiples dosis diarias.
- Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos y similares (en
- 35 adelante, denominados fármacos combinados) a fin de aumentar el efecto de los compuestos, disminuir la dosis de los compuestos y similares. En el caso del tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluida la alergia, el compuesto se puede usar en combinación o en una formulación acoplada a antagonistas del receptor de leucotrienos (por ejemplo, montelukast sodio, zafirlukast, hidrato de pranlukast, antagonista del receptor de leucotrieno B4); inhibidores de la síntesis de leucotrienos (por ejemplo, zileutón); inhibidores de PDE IV (por ejemplo, teofilina, cilomilast, roflumilast); corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, fluticasona, budesonida, ciclesonida);
- 40 agonistas β 2 (por ejemplo, salbutamol, salmeterol, formoterol); anticuerpos anti IgE (por ejemplo, omalizumab); antagonistas del receptor de histamina H1 (por ejemplo, clorfeniramina, loratadina, cetirizina); inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina); antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ramatroban); antagonistas del receptor de quimiocinas (en especial, CCR-1, CCR-2, CCR-3), otros antagonistas del receptor de prostanoïdes (por ejemplo, antagonista de DP1, antagonista de CRTH2); antagonistas de la molécula de adhesión (por ejemplo, antagonista de VLA-4); antagonistas de citocinas (por ejemplo, anticuerpo anti-IL-4, anticuerpo anti-IL-3); agentes antiinflamatorios no esteroïdeos (derivados de ácido propiónico, tales como ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno y similares; derivados de ácido acético, tales como indometacina, diclofenaco y similares; ácido salicílico, tal como ácido acetilsalicílico y similares; inhibidores de ciclooxigenasa-2, tales como celecoxib, etoricoxib y similares). Además, también son posibles los usos combinados o en una formulación acoplada con agentes
- 45 antitusígenos (por ejemplo, codeína, hidrocódeína y similares), hipocolesterolemiantes (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, rosuvastatina y similares), anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio, flutropio, oxitropio y similares). El momento de administración de los compuestos de la presente invención y de los fármacos concomitantes no se encuentra limitado: los compuestos de la presente invención y los fármacos concomitantes se
- 50 pueden administrar al sujeto que recibirá tratamiento en forma concurrente o con un lapso de tiempo. Los
- 55

compuestos de la presente invención y los fármacos concomitantes se pueden administrar como dos o más tipos de productos farmacológicos que contienen los ingredientes activos correspondientes, o como un solo producto farmacológico que contiene todos los ingredientes activos.

5 La dosis de los fármacos combinados se puede seleccionar de manera adecuada con respecto a la dosis clínica. La relación de compuestos entre los compuestos de la presente invención y los fármacos combinados se puede seleccionar de manera adecuada según el sujeto que recibirá tratamiento, la vía de administración, la enfermedad que se tratará, los síntomas, la combinación de los fármacos y similares. Para la administración en seres humanos, por ejemplo, 1 parte en peso de los compuestos de la presente invención se puede usar en combinación con 0,01 a 100 partes en peso de fármacos concomitantes.

10 La presente invención se describirá con mayor detalle con respecto a los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo, entre otros.

En la presente descripción, se indica el significado de cada abreviatura de la siguiente manera:

- Ac: Acetilo
- Bn: Bencilo
- 15 Boc: terc-butoxicarbonilo
- Bu: Butilo
- DAST: Trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre
- DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida
- DEAD: azodicarboxilato de dietilo
- 20 DIPEA: diisopropiletilamina
- DMA: N,N-dimetilacetamida
- DMAP: 4-dimetilaminopiridina
- DME: Dimetoxietano
- DMF: N,N-dimetilformamida
- 25 DMSO: Dimetilsulfóxido
- EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- Et: Etilo
- HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- HOBt: 1-hidroxibenzotriazol
- 30 i-Pr: Isopropilo
- Me: Metilo
- Ms: Metansulfonilo
- n-Bu: n-butilo
- i-Pr: i-propilo
- 35 Pd(OH)₂: Hidróxido de paladio
- PdCl₂(dppf): dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
- Pd₂(dba)₃: Tris(dibencilidenacetona)dipaladio
- TBS: terc-butildimetilsililo
- t-Bu: terc-butilo

THF: Tetrahidrofurano

Tr: Tritilo

Ts: para-toluenosulfonilo

5 Además, “con forma de cuña” y “línea discontinua” significa configuración. Los compuestos con “Abs” en la estructura química significan que se identifica la configuración absoluta de los compuestos, y los compuestos sin “Abs” en la estructura química significan que se identifica la configuración relativa de los compuestos pero no la configuración absoluta de los compuestos. El compuesto con “Rac” en la estructura química significa que el compuesto es un compuesto racémico.

El análisis de RMN de cada Ejemplo de Referencia y Ejemplo se llevó a cabo a 300 MHz usando DMSO-d₆ o CDCl₃.

10 En las tablas, “RT” significa tiempo de retención en LC/MS: cromatografía en columna de líquidos/análisis de masas, y estos se midieron en las condiciones que se mencionan a continuación:

[Condición A]

Columna: XBridge C18 (5 µm, i.d. 4,6 x 50 mm) (Waters)

Caudal: 3 ml/min.

15 Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fases móviles: [A] es disolución de ácido fórmico al 0,1%, y [B] es ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo como disolvente.

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

20 [Condición B]

Columna: Shim-pack XR-ODS (2,2 µm, i.d. 50 x 3,0 mm) (Shimadzu)

Caudal: 1,6 ml/min.

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

25 Fases móviles: [A] es disolución de ácido fórmico al 0,1%, y [B] es ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo como disolvente.

Gradiente: se llevó a cabo un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo el 100% de disolvente [B] durante 0,5 minutos.

[Condición C]

Columna: Gemini-NX (5 µm, i.d. 4,6 x 50 mm) (Phenomenex)

30 Caudal: 3 ml/min.

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

Fases móviles: [A] es disolución de ácido fórmico al 0,1%, y [B] es ácido fórmico al 0,1% en metanol como disolvente.

35 Gradiente: se llevó a cabo un gradiente lineal de 5% a 100% de disolvente [B] durante 3,5 minutos, y se mantuvo el 100% de disolvente [B] durante 0,5 minutos.

[Condición P]

Columna: ACQUITY UPLC® (1,7 µm, i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)

Caudal: 0,8 ml/min.

Longitud de onda de detección UV: 254 nm

40 Fases móviles: [A] es disolución de ácido fórmico al 0,1%, y [B] es ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo como

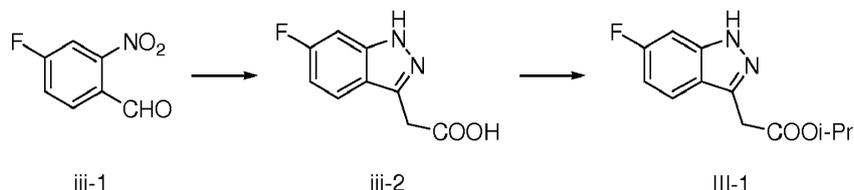
disolvente.

Gradiente: se llevó a cabo un gradiente lineal de 10% a 100% de disolvente [B] durante 3 minutos, y se mantuvo el 100% de disolvente [B] durante 0,5 minutos.

Ejemplo 1 de Referencia

5

[Fórmula Química 60]



Etapa 1

El Compuesto iii-2 se sintetizó a partir del Compuesto iii-1 de manera similar a como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 1992, Vol. 35, nº 12, p. 2155-2162.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 6,97 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 9,60 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 8,59, 5,05 Hz), 12,70 (2H, s a).

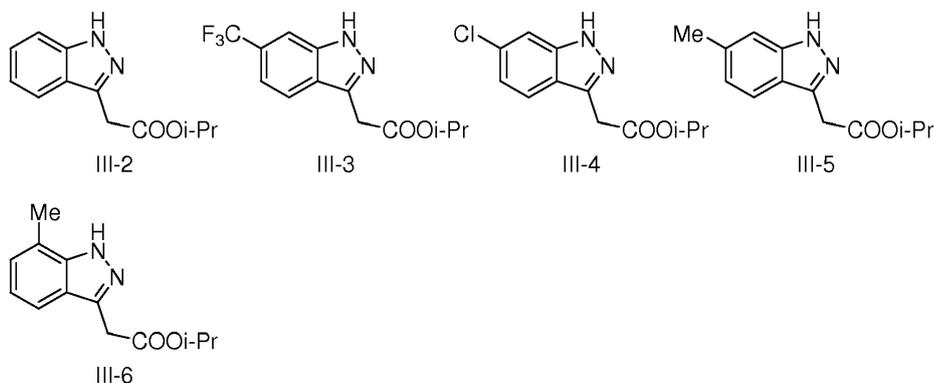
Etapa 2

El Compuesto iii-2 se hizo reaccionar con alcohol isopropílico para obtener Compuesto III-1 de manera similar a como se describe en el documento anterior.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,32 Hz), 3,97 (2H, s), 5,06 (1H, cc, J = 6,32, 6,32 Hz), 6,94 (1H, td, J = 9,00, 2,11 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 9,06, 2,11 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,52, 5,22 Hz), 9,92 (1H, s).

Los siguientes derivados de indazol acetato de isopropilo se sintetizaron de manera similar al método anterior.

[Fórmula Química 61]



Compuesto III-2

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,46-7,35 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,10-5,01 (1H, m), 4,00 (2H, s), 1,23 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Compuesto III-3

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,10-5,02 (1H, m), 4,03 (2H, s), 1,24 (6H, d, J = 6,2 Hz).

25 Compuesto III-4

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl $_3$) δ : 7,62 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,47 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,85 Hz), 5,03 (1H, t, J = 6,33 Hz), 3,96 (2H, s), 1,22 (6H, d, J = 6,41 Hz).

Compuesto III-5

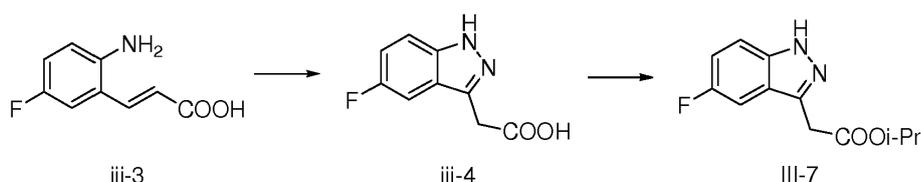
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,20 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,09-5,00 (1H, m), 3,96 (2H, s), 2,48 (3H, s), 1,23 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Compuesto III-6

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,78 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17-7,14 (2H, m), 7,08 (2H, t, J = 7,5 Hz), 5,12-4,99 (1H, m), 3,99 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,23 (7H, d, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 2 de Referencia

[Fórmula Química 62]

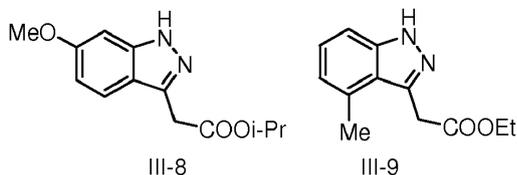


10 El Compuesto iii-4 se sintetizó a partir del Compuesto iii-3 de manera similar a como se describe en el documento US4008070, y se usó en la etapa siguiente sin purificación. El compuesto obtenido se hizo reaccionar con alcohol isopropílico de manera similar a como se describe en el Ejemplo 1 de Referencia, Etapa 2, para dar el Compuesto III-7.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,04 (1H, s a), 7,41-7,34 (2H, m), 7,16 (1H, td, J = 8,9, 2,4 Hz), 5,11-5,02 (1H, m), 3,97 (2H, s), 1,25 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Los siguientes derivados de acetato de indazol se sintetizaron de manera similar al método anterior.

[Fórmula Química 63]



Compuesto III-8

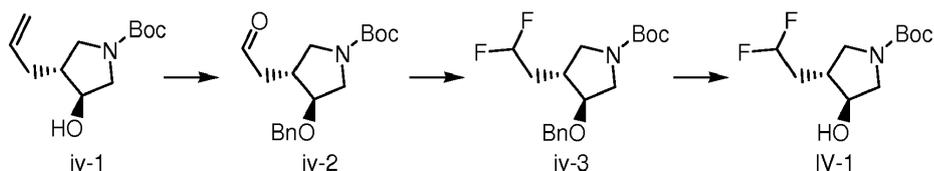
20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,70 (1H, s a), 7,59 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,84-6,80 (2H, m), 5,10-5,02 (1H, m), 3,94 (2H, s), 3,87 (3H, s), 1,23 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Compuesto III-9

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,92 (1H, s a), 7,30-7,22 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,14 (2H, s), 2,65 (3H, s), 1,26 (3H, t, J = 7,11 Hz).

25 **Ejemplo 3 de Referencia**

[Fórmula Química 64]



Etapa 1

De manera similar a como se describe en Acta Chemica Scandinavica, 1998, 52, 1214, el Compuesto iv-1 (170 mg,

0,748 mmoles) se disolvió en DMF (2 ml), y se añadió hidruro de sodio al 60% (35,9 mg, 0,897 mmoles) a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió gota a gota bromuro de bencilo (107 μ l, 0,897 mmoles) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

El compuesto obtenido (210 mg, 0,662 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (3 ml). A la mezcla de reacción se añadió una disolución de peryodato de sodio (425 mg, 1,985 mmoles) en agua (3 ml) a temperatura ambiente. Se añadió tetróxido de osmio al 10% (168 mg, 0,066 mmoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas y se dejó reposar durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml), y el insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto iv-2 (117 mg, 2 etapas, rendimiento 49%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,72, [M+H]⁺ = 320.

Etapa 2

En una atmósfera de nitrógeno, el Compuesto iv-2 (50 mg, 0,157 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml), y se añadió gradualmente gota a gota a -78°C DAST (46 μ l, 0,344 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente durante 6 horas con agitación y se dejó reposar toda la noche. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto iv-3 (36 mg, rendimiento 68%).

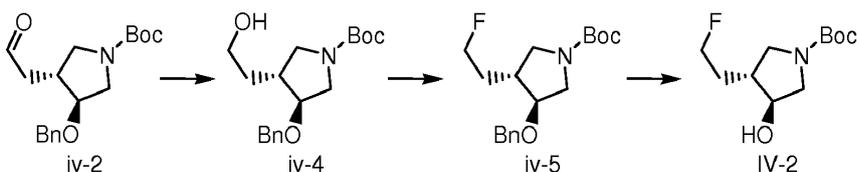
Etapa 3

El Compuesto iv-3 (35 mg, 0,103 mmoles) se disolvió en etanol (1 ml), y se añadió Pd(OH)₂ (10 mg) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Tras terminar la reacción, el insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el Compuesto IV-1 (26 mg, rendimiento 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 5,94 (1H, tt, J = 56,3, 4,4 Hz), 4,13-3,99 (1H, m), 3,81-3,59 (2H, m), 3,26-3,00 (2H, m), 2,36-2,19 (1H, m), 1,93-1,73 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Ejemplo 4 de Referencia

[Fórmula Química 65]



Etapa 1

El Compuesto iv-2 (63 mg, 0,197 mmoles) se disolvió en THF (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió borohidruro de sodio (8,95 mg, 0,237 mmoles) a la disolución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico acuoso a la mezcla resultante. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto iv-4 (63 mg, rendimiento 99%).

Etapa 2

El Compuesto iv-4 (60 mg, 0,187 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió gradualmente DAST (37 μ l, 0,280 mmoles) gota a gota a la disolución a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas, y se dejó reposar toda la noche. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a

vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto iv-5 (25 mg, rendimiento 41%).

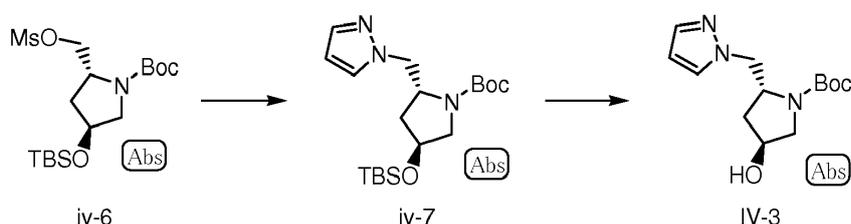
Etapa 3

- 5 El Compuesto iv-5 (24 mg, 0,074 mmoles) se disolvió en etanol (1 ml), y se añadió Pd(OH)₂ (10 mg) a la disolución. La mezcla se agitó durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Tras terminar la reacción, el insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el Compuesto IV-2 (18 mg, rendimiento 100%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,70-4,55 (1H, m), 4,55-4,40 (1H, m), 4,13-4,02 (1H, m), 3,78-3,55 (2H, m), 3,31-2,99 (2H, m), 2,26-2,11 (1H, m), 2,01-1,78 (2H, m), 1,46 (9H, s).

10 Ejemplo 5 de Referencia

[Fórmula Química 66]



Etapa 1

- 15 Se disolvió pirazol (37 mg, 0,536 mmoles) en DMF (1,5 ml) con enfriamiento con hielo. A una disolución se añadió hidruro de sodio al 60% (21 mg, 0,536 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió gota a gota la disolución del Compuesto iv-6 (146 mg, 0,357 mmoles) que se sintetizó de manera similar a como se describe en Medicinal Chemistry letters, 2011, vol. 2, nº 2, p. 142-147, en DMF (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a 60°C. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto iv-7 (136 mg, rendimiento 100%).

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,48 (1H, s), 7,29 (1H, s), 6,25 (1H, s), 4,64-4,33 (1H, m), 4,29 (1H, dd, J = 14,27, 2,69 Hz), 4,23-4,12 (1H, m a), 3,73-3,59 (1H, m a), 3,36-3,00 (2H, m), 2,16-1,96 (1H, m), 1,95-1,80 (1H, m), 1,54-1,47 (9H, m), 0,82 (9H, s), 0,00-(-0,03) (6H, m).

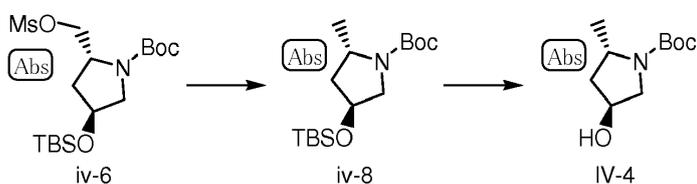
Etapa 2

- 30 El Compuesto iv-7 (136 mg, 0,356 mmoles) se disolvió en THF (2,5 ml). A una disolución se añadió 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,535 ml, 0,535 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto IV-3 (92 mg, rendimiento 97%).

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,52 (1H, d, J = 1,85 Hz), 7,35 (1H, s a), 6,30 (1H, dd, J = 2,18, 1,85 Hz), 4,72-4,35 (2H, m), 4,32-4,22 (1H, m), 4,06 (1H, s a), 3,61-3,30 (1H, m a), 3,11 (1H, dd, J = 11,75, 4,36 Hz), 2,34-2,10 (1H, m a), 2,07-1,96 (1H, m), 1,56 (9H, s).

Ejemplo 6 de Referencia

[Fórmula Química 67]



Etapa 1

El Compuesto iv-6 (3,27 g, 7,98 mmoles) se disolvió en THF (10 ml). A la disolución se añadió 1 mol/l de trietilborohidruro de litio en THF (23,95 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío para dar el Compuesto iv-8 (3 g, rendimiento 99%).

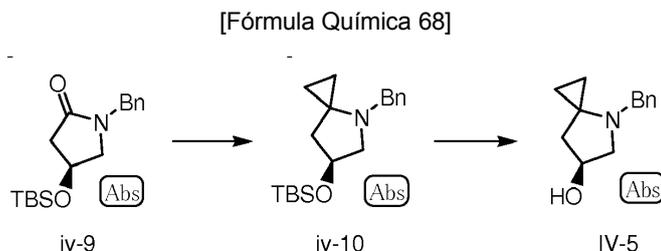
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,34 (1H, t, J = 4,88 Hz), 3,97-3,93 (1H, m), 3,43-3,39 (1H, m), 3,34-3,30 (1H, m), 2,01-1,98 (1H, m), 1,68-1,65 (1H, m), 1,46 (9H, d, J = 1,37 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,25 Hz), 0,87 (9H, d, J = 1,53 Hz), 0,06 (6H, s).

Etapa 2

El Compuesto iv-8 (2,52 g, 7,99 mmoles) se disolvió en THF (13 ml). A la disolución se añadió 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (15,97 ml, 15,97 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 horas con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar el Compuesto IV-4 (1,6 g, rendimiento 99,5%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,42-4,39 (1H, m), 4,02-3,99 (1H, m), 3,49-3,46 (2H, m), 2,11-2,08 (1H, m), 1,76-1,73 (1H, m a), 1,57-1,53 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 5,26 Hz).

Ejemplo 7 de Referencia



Etapa 1

El Compuesto iv-9 (815 mg, 2,67 mmoles) que se describió en *Heterocycles*, 2000, vol. 53, n° 1, p. 173-182, se disolvió en THF (8 ml). A la disolución se añadieron 1,0 mol/l de metiltriisopropoxitanio en THF (3,21 ml, 3,21 mmoles) y 3,0 moles/l de bromuro de etilmagnesio en éter dietílico (1,78 ml, 5,34 mmoles), y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron éter dietílico (1,55 ml) y agua (0,052 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Después de que el sólido precipitado se eliminó mediante filtración usando Hy-flo-super cell, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto iv-10 (218 mg, rendimiento 26%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,32-7,24 (5H, m), 4,52-4,42 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 12,93 Hz), 3,42 (1H, d, J = 12,93 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 10,83, 7,05 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 10,83, 4,11 Hz), 2,13 (1H, dd, J = 13,01, 7,05 Hz), 1,90 (1H, dd, J = 13,01, 4,11 Hz), 0,95-0,83 (10H, m), 0,75-0,65 (1H, m), 0,53-0,44 (1H, m), 0,40-0,31 (1H, m), 0,03-0,00 (6H, m).

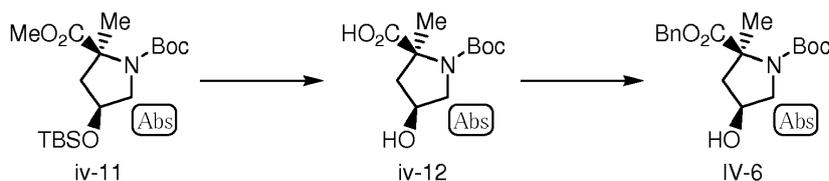
Etapa 2

El Compuesto iv-10 (218 mg, 0,686 mmoles) se disolvió en THF (4 ml). A la disolución se añadió 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,03 ml, 1,03 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se dejó reposar toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió agua al residuo. Después de que la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto IV-5 (105 mg, rendimiento 76%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,38-7,24 (5H, m), 4,48-4,40 (1H, m), 3,50 (1H, d, J = 13,09 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,09 Hz), 2,87-2,75 (2H, m), 2,30 (1H, dd, J = 13,76, 7,13 Hz), 1,97 (1H, dd, J = 13,76, 2,27 Hz), 0,95-0,83 (2H, m), 0,59 (1H, dd, J = 8,56, 5,71 Hz), 0,37 (1H, dd, J = 8,39, 5,71 Hz).

Ejemplo de Referencia 8

[Fórmula Química 69]



Etapa 1

El Compuesto iv-11 (181 mg, 0,485 mmoles) que se sintetizó de manera similar al método que se describe en el documento US2008/9497, se disolvió en THF (2 ml) y metanol (1 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (0,97 ml, 1,94 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, a la mezcla se añadieron agua y ácido cítrico acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto iv-12 (101 mg, rendimiento 85%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,40-4,26 (1H, m), 3,90-3,58 (1H, m), 3,47 (1H, dd, $J = 11,92, 3,86$ Hz), 2,83-2,39 (1H, m), 2,15-1,90 (1H, m), 1,60 (3H, d, $J = 19,81$ Hz), 1,51-1,43 (9H, m).

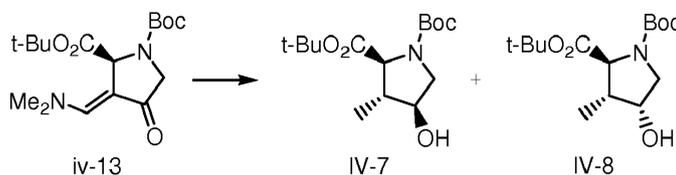
Etapa 2

El Compuesto iv-12 (99 mg, 0,405 mmoles) se disolvió en THF (2 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,084 ml, 0,608 mmoles) y bromuro de bencilo (0,072 ml, 0,608 mmoles), y la mezcla se agitó durante 26,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto IV-6 (93 mg, rendimiento 68%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,39-7,33 (5H, m), 5,31-5,12 (2H, m), 4,28-4,16 (1H, m a), 3,88-3,39 (3H, m), 2,33-2,20 (1H, m), 2,15-2,00 (1H, m), 1,63-1,53 (3H, m), 1,46-1,35 (9H, m).

Ejemplo 9 de Referencia

[Fórmula Química 70]



El Compuesto iv-13 (2,83 g, 8,31 mmoles) que se describe en Tetrahedron, 2005, vol. 61, 2005, 3725-3731, se disolvió en 2-propanol (42 ml). A la disolución se añadió Pd-carbono (2,8 g), y la mezcla se agitó durante 47 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando Celite. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto IV-7 (145,1 mg, rendimiento 5,8%) y el Compuesto IV-8 (163,2 mg, rendimiento 6,5%).

Compuesto IV-7

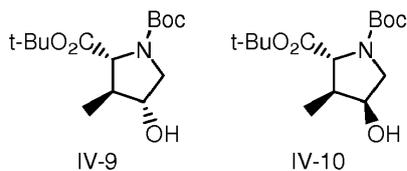
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,90-3,19 (5H, m), 2,33-2,24 (1H, m), 1,50-1,43 (18H, m), 1,13-1,08 (3H, m).

Compuesto IV-8

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,23-4,17 (1H, m a), 4,03-3,49 (4H, m), 2,29-2,19 (1H, m), 1,50-1,46 (18H, m), 1,21-1,17 (3H, m).

El Compuesto IV-9 y el Compuesto IV-10 se sintetizaron de manera similar al método anterior.

[Fórmula Química 71]



Compuesto IV-9

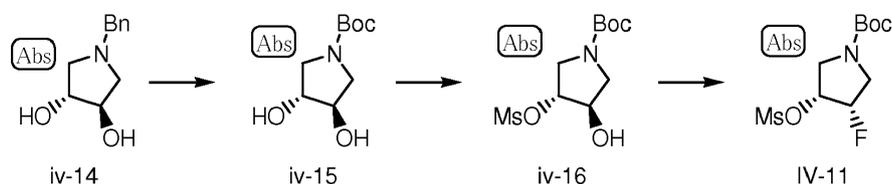
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,90-3,20 (5H, m), 2,34-2,25 (1H, m), 1,50-1,44 (18H, m), 1,14-1,08 (3H, m).

Compuesto IV-10

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,20 (1H, s a), 3,84-3,76 (1H, m), 3,67-3,49 (2H, m), 2,29-2,20 (1H, m a), 1,51-1,46 (18H, m), 1,22-1,17 (3H, m).

Ejemplo 10 de Referencia

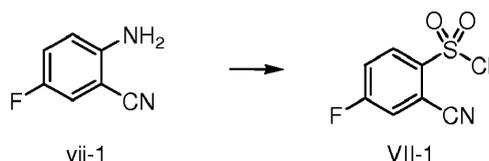
[Fórmula Química 72]



- 10 A una disolución del Compuesto iv-14 (1,0 g, 5,17 mmoles) en metanol (20 ml) se añadieron Pd al 10%-carbono (50% húmedo) (0,22 g) y Boc_2O (1,32 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró usando Celite, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol-cloroformo) para dar el Compuesto iv-15 (0,42 g, rendimiento 40%).
- 15 A la mezcla del Compuesto iv-15 (300 mg, 1,48 mmoles) en diclorometano (3 ml) y THF (6 ml) se añadió piridina (0,239 ml, 2,95 mmoles), y a la mezcla se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,121 ml, 1,55 mmoles) con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (0,409 ml, 2,95 mmoles), y la mezcla resultante se agitó. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso, bicarbonato de sodio acuoso, y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el Compuesto iv-16 (148 mg, rendimiento 30%).
- 20
- 25 A una disolución del Compuesto iv-16 (90 mg, 0,32 mmoles) en diclorometano (1 ml), se añadió DAST (0,127 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de que se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) para dar producto bruto del Compuesto IV-11 (47 mg).

Ejemplo 11 de Referencia

[Fórmula Química 73]



- 30
- Etapa 1
- El Compuesto vii-1 (1,0 g, 7,35 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (25 ml). A la disolución se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 0°C , y se añadió una disolución de nitrito de sodio (608 mg, 8,82 mmoles) en agua (1 ml) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0°C . A la mezcla de reacción se añadió ácido acético (12 ml), y la mezcla resultante se agitó
- 35

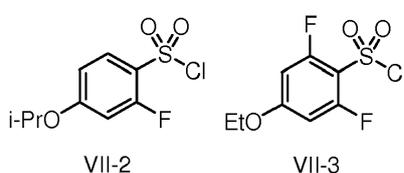
5 durante 10 minutos a 0°C. Además, se añadió hidrogenosulfato de sodio (7,64 g, 73,5 mmoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadieron cloruro de cobre (II) (988 mg, 7,35 mmoles) y cloruro de cobre (I) (72,7 mg, 0,735 mmoles) a la mezcla al mismo ritmo. La disolución resultante se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente desde 0°C y se agitó durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto VII-1 (965 mg, rendimiento 60%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,26 (1H, dd, J = 9,0, 4,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 7,5, 2,6 Hz), 7,54 (1H, ddd, J = 9,4, 6,8, 2,2 Hz).

10 LC/MS (Condición B) RT = 1,80, [M+H]⁺ = 220.

Los siguientes derivados de cloruro de sulfonilo se sintetizaron de manera similar a la descrita anteriormente.

[Fórmula Química 74]



Compuesto VII-2

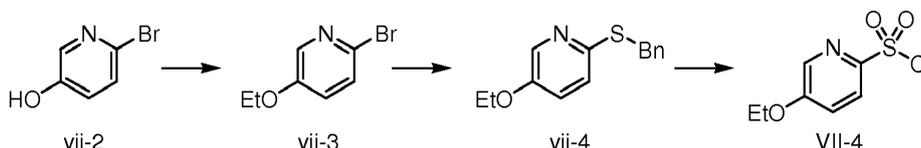
15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,84 (1H, t, J = 8,7 Hz), 6,77-6,71 (2H, m), 4,68-4,59 (1H, m), 1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz).

Compuesto VII-3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,59-6,53 (2H, m), 4,11 (2H, c, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Ejemplo 12 de Referencia

[Fórmula Química 75]



20

Etapa 1

25 A una disolución del Compuesto vii-2 (2,0 g, 11,49 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,644 g, 16,09 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió yodoetano (1,858 ml, 22,99 mmoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 3,5 horas adicionales a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-3 (2,32 g, rendimiento 100%).

30 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,03 (1H, d, J = 2,75 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,69 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,62, 2,97 Hz), 4,05 (2H, c, J = 6,91 Hz), 1,43 (3H, t, J = 6,94 Hz).

Etapa 2

35 A una disolución del Compuesto vii-3 (1,5 g, 7,42 mmoles) en tolueno (15 ml) se añadieron α-tolueno tiol (0,966 ml, 8,17 mmoles), DIPEA (2,85 ml, 16,33 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,272 g, 0,297 mmoles) y Xantphos (0,344 g, 0,594 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 6,5 horas a 85°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. El insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-4 (1,82 g, rendimiento 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,18 (1H, s), 7,36-7,02 (7H, m), 4,36 (2H, s), 4,04 (2H, c, $J = 6,91$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 7,02$ Hz).

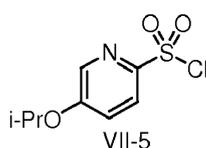
Etapa 3

5 A la mezcla de Compuesto vii-4 (1,82 g, 7,42 mmoles), ácido acético (12 ml), y agua purificada (4 ml), en una atmósfera de nitrógeno se añadió N-clorosuccinimida (3,73 g, 27,9 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentró a vacío, se añadió agua a la mezcla resultante. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto VII-4 (1,34 g, rendimiento 80%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,40 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,33 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,21 (2H, ddd, $J = 14,0, 6,9, 1,1$ Hz), 1,51 (3H, td, $J = 7,0, 1,2$ Hz).

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar al método anterior.

[Fórmula Química 76]

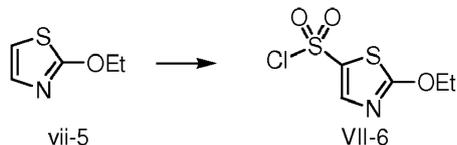


Compuesto VII-5

15 LC/MS (Condición B) RT = 2,10, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 236$.

Ejemplo 13 de Referencia

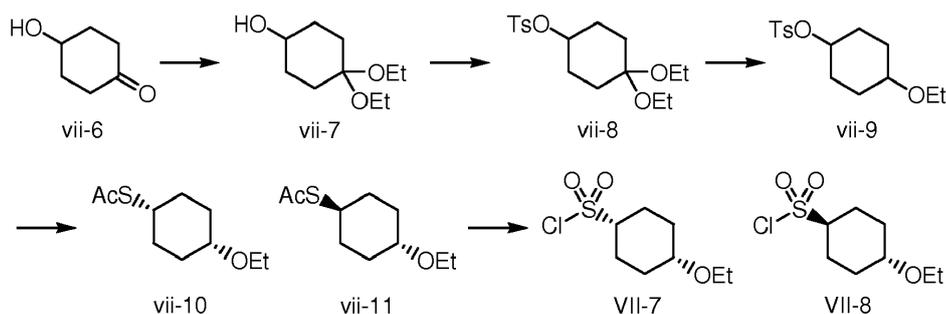
[Fórmula Química 77]



20 A una disolución de 2-etoxitiazol (2,0 g, 15,5 mmoles) en THF (40 ml) se añadió gota a gota 1,02 moles/l de sec-butillitio en hexano (16,7 ml, 17,0 mmoles) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se añadió dióxido de azufre (9,92 g, 155 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió N-clorosuccinimida (2,07 g, 15,5 mmoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto VII-6 (2,27 g, rendimiento 65%).

Ejemplo 14 de Referencia

[Fórmula Química 78]



30

Etapa 1

5 A una disolución de 4-hidroxiciclohexanona (2,0 g, 17,5 mmoles) en etanol (8 ml) se añadieron ortoformiato de trietilo (8,78 ml, 52,6 mmoles) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (3,3 mg, 0,018 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-7 (2,93 g, rendimiento 89%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,15-1,21 (m, 6H), 1,49-1,60 (m, 4H), 1,76-1,81 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 3,43-3,50 (m, 4H), 3,77 (s, 1H).

10 Etapa 2

15 A una disolución del Compuesto vii-7 (2,93 g, 15,6 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadieron trietilamina (6,48 ml, 46,7 mmoles) y DMAP (0,571 g, 4,67 mmoles) con enfriamiento con hielo. Después, se añadió gota a gota a la mezcla una disolución de TsCl (4,46 g, 23,4 mmoles) en diclorometano (9 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-8 (4,67 g, rendimiento 87%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,11-1,18 (m, 6H), 1,58-1,89 (m, 8H), 2,45 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 4H), 4,60-4,65 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,0Hz, 2H).

Etapa 3

20 A la mezcla de Compuesto vii-8 (1,04 g, 3,03 mmoles) y trietilsilano (0,58 ml, 3,64 mmoles) se añadió gota a gota una disolución de triflato de trimetilsililo (5,48 μl , 0,030 mmoles) en diclorometano (0,3 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-9 (0,88 g, rendimiento 98%) como una mezcla de diastereómeros (60:40).

25 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,14-1,92 (m, 11H), 2,45 (s, 3H), 3,29-3,33 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6,8Hz, 2H), 4,50-4,54 (m, 1H, isómero secundario), 4,60-4,63 (m, 1H, isómero principal), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H, isómero principal), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H, isómero secundario), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

30 Etapa 4

35 A una disolución del Compuesto vii-9 (0,88 g, 2,98 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió tiolacetato de potasio (0,85 g, 7,44 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-10 (85,4 mg, rendimiento 14%) y el Compuesto vii-11 (136 mg, rendimiento 23%).

Compuesto vii-10

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,19 (t, J = 6,8Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 4H), 2,02-2,08 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 3,50 (c, J = 6,8Hz, 2H).

40 Compuesto vii-11

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,19 (t, J = 6,8Hz, 3H), 1,66-1,88 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,47 (c, J = 6,8Hz, 2H), 3,59-3,63 (m, 1H).

Etapa 5

45 A una disolución del Compuesto vii-10 (85,4 mg, 0,42 mmoles) en acetonitrilo (0,25 ml) se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (0,05 ml) y N-clorosuccinimida (225 mg, 1,69 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto VII-7 (87,1 mg, rendimiento 91%).

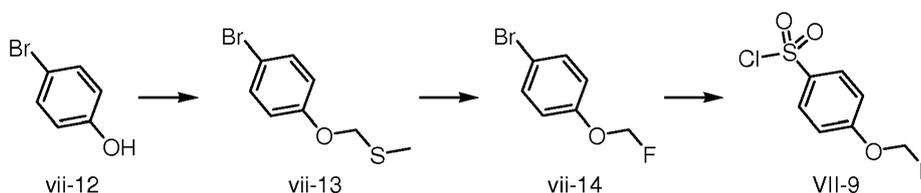
50 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,21 (t, J = 6,8Hz, 3H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,26-2,29 (m, 2H), 2,46-2,50 (m, 2H),

3,26-3,33 (m, 1H), 3,54 (c, J = 6,8 Hz, 2H).

El Compuesto VII-8 se sintetizó de manera similar al método anterior.

Ejemplo 15 de Referencia

[Fórmula Química 79]



5

Etapa 1

A una disolución de 4-bromofenol (7,00 g, 40,5 mmoles) en DMF (140 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en peso) (1,94 g, 48,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió sulfuro de clorometilo y metilo (4,01 ml, 48,6 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a 50°C. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-13 (8,84 g, rendimiento 94%).

10

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,24 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H).

15 Etapa 2

A una disolución del Compuesto vii-13 (1,00 g, 4,29 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió cloruro de sulfurilo (0,35 ml, 4,29 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. A una disolución del residuo resultante en diclorometano (6 ml) se añadió gota a gota 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (8,58 ml, 8,58 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto vii-14 (0,63 g, rendimiento 71%).

20

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 5,68 (d, $J_{\text{HF}} = 54,5\text{Hz}$, 2H), 6,97 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,44 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H).

Etapa 3

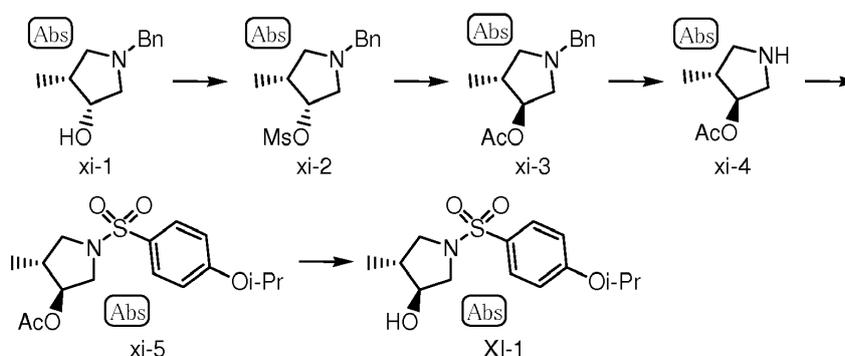
El Compuesto VII-9 se sintetizó mediante el método descrito en el procedimiento general c) en la memoria descriptiva.

25

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 5,81 (d, $J_{\text{HF}} = 53,2\text{Hz}$, 2H), 7,24-7,29 (m, 2H), 8,03-8,06 (m, 2H).

Ejemplo 16 de Referencia

[Fórmula Química 80]



30

Etapas 1 a 2

A una disolución del Compuesto xi-1 (75 mg, 0,392 mmoles), que se sintetizó de manera similar a como se describe en el documento EP0443498, en diclorometano, se añadieron gota a gota trietilamina (0,109 ml, 0,784 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (46 μ l, 0,588 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío para dar el Compuesto xi-2. El Compuesto xi-2 se usó en la etapa siguiente sin purificación.

A una disolución del compuesto xi-2 obtenido en DMA (2 ml) se añadió acetato de cesio (226 mg, 1,176 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 100°C, y se agitó durante 7,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-3 (50 mg, rendimiento 55%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,32-7,20 (5H, m), 4,74-4,70 (1H, m), 3,59 (2H, dd, $J = 35,0, 12,9$ Hz), 3,04 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 2,76 (2H, dd, $J = 10,7, 2,1$ Hz), 2,65 (2H, dd, $J = 11,1, 6,3$ Hz), 2,33-2,20 (1H, m), 2,04 (3H, s), 1,95 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 7,2$ Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,83, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$.

Etapas 3

A una disolución del Compuesto xi-3 (50 mg, 0,214 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10 mg), y la mezcla se agitó durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Tras terminar la reacción, el insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el Compuesto xi-4.

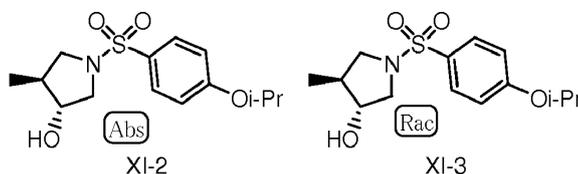
Etapas 4 a 5

A una disolución del compuesto xi-4 obtenido (4 mg, 0,028 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadieron trietilamina (7,7 μ l, 0,056 mmoles) y cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (7,2 mg, 0,031 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras terminar la reacción, la mezcla se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 ml). A la mezcla se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (70 μ l, 0,140 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se añadieron a la mezcla 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (70 μ l, 0,140 mmoles) y agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-1 (8,4 mg, rendimiento 100%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,83, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$.

El Compuesto XI-2 que es un enantiómero del Compuesto XI-1, y el Compuesto XI-3 que es un compuesto racémico del Compuesto XI-1 se sintetizaron de manera similar a como se describe anteriormente.

[Fórmula Química 81]



Compuesto XI-2

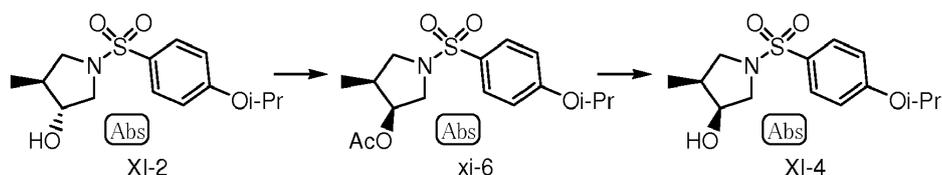
LC/MS (Condición B) RT = 1,83, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$.

Compuesto XI-3

LC/MS (Condición B) RT = 1,83, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 300$.

Ejemplo 17 de Referencia

[Fórmula Química 82]



Etapa 1

El Compuesto XI-2 (415 mg, 1,386 mmoles) se trató de manera similar a como se describe en las Etapas 1-2 del Ejemplo 8 de Referencia para dar el Compuesto xi-6 (435 mg, rendimiento 92%).

5 LC/MS (Condición B) RT = 2,21, $[M+H]^+ = 342$.

Etapa 2

10 A una disolución del Compuesto xi-6 (430 mg, 1,259 mmoles) en metanol (10 ml) se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (1,259 ml, 2,52 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3,5 horas. Tras terminar la reacción, se añadieron a la mezcla 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (1,259 ml) y agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-4 (403 mg, rendimiento 100%).

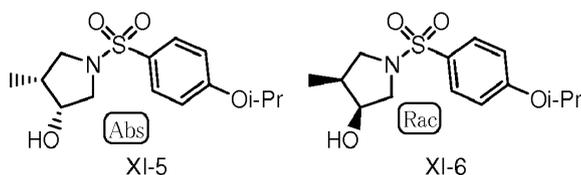
15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,66-4,58 (1H, m), 4,12 (1H, t, J = 3,4 Hz), 3,50-3,44 (2H, m), 3,32 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,93 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,21-2,03 (1H, m), 1,37 (6H, d, J = 5,9 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,9 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,86, $[M+H]^+ = 300$.

El Compuesto XI-5 que es un enantiómero del Compuesto XI-4, y el Compuesto XI-6 que es un compuesto racémico del Compuesto XI-4 se sintetizaron de manera similar a como se describe anteriormente.

20

[Fórmula Química 83]



Compuesto XI-5

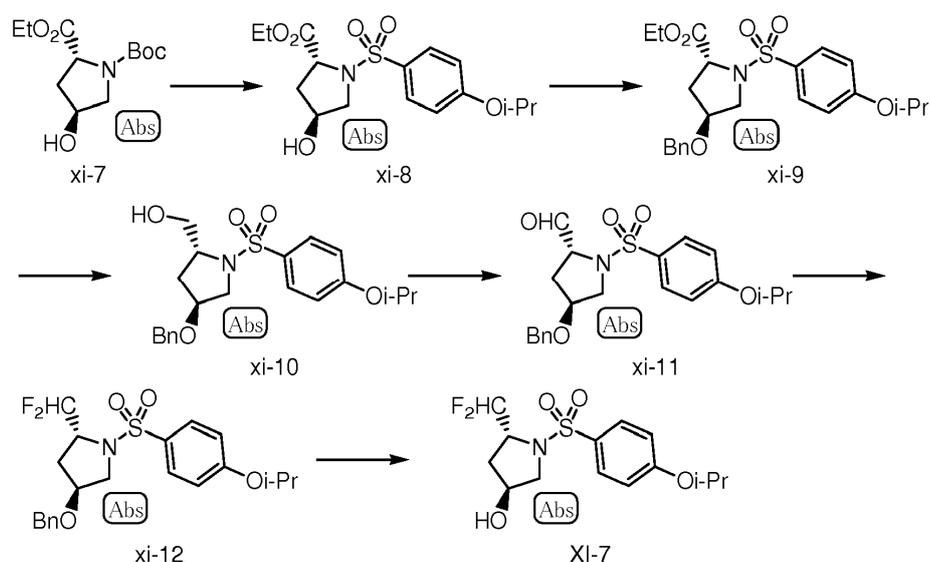
LC/MS (Condición B) RT = 1,86, $[M+H]^+ = 300$.

Compuesto XI-6

25 LC/MS (Condición B) RT = 1,86, $[M+H]^+ = 300$.

Ejemplo 18 de Referencia

[Fórmula Química 84]



Etapa 1

A una disolución del Compuesto xi-7 (1,03 g, 3,96 mmoles), que se describe en Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, vol. 1, nº 19, p. 3277-3292, en acetato de etilo (10 ml), se añadieron 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo (9,91 ml, 39,6 mmoles). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,98 ml, 7,93 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 ml). A la mezcla se añadió trietilamina (1,37 ml, 9,91 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. A la mezcla se añadió cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (1,02 g, 4,36 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se dejó reposar toda la noche, se añadieron a la mezcla agua y 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (1,2 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-8 (1,25 g, rendimiento 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,86 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 4,73-4,59 (1H, m), 4,53-4,41 (2H, m), 4,30-4,19 (2H, m), 3,63 (1H, dd, $J = 11,41, 4,03$ Hz), 3,46-3,39 (1H, m), 2,33-2,22 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 1,41 (6H, d, $J = 6,04$ Hz), 1,33 (3H, t, $J = 7,16$ Hz).

Etapa 2

El Compuesto xi-8 (500 mg, 1,399 mmoles) se disolvió en DMF (10 ml). A la disolución se añadió hidruro de sodio (67 mg, 1,679 mmoles) con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió bromuro de bencilo (0,249 ml, 2,098 mmoles), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 8 horas. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadió agua a la mezcla con enfriamiento con hielo, y después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-9 (211 mg, rendimiento 34%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,78 (2H, d, $J = 8,39$ Hz), 7,30-7,23 (3H, m), 7,11-7,04 (2H, m), 6,88 (2H, d, $J = 8,39$ Hz), 4,59-4,50 (1H, m), 4,31-4,17 (5H, m), 4,16-4,10 (1H, m), 3,63 (1H, dd, $J = 11,29, 4,27$ Hz), 3,50 (1H, d, $J = 11,29$ Hz), 2,35-2,23 (1H, m), 2,15-2,03 (1H, m), 1,36-1,23 (9H, m).

Etapa 3

El Compuesto xi-9 (200 mg, 0,448 mmoles) se disolvió en THF (4 ml). A la disolución se añadió borohidruro de litio (24 mg, 1,12 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 8,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió borohidruro de litio (24 mg, 1,12 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas adicionales. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadió a la mezcla agua helada, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10%, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar

el Compuesto xi-10 (180 mg, rendimiento 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,80 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 7,34-7,29 (3H, m), 7,10-7,08 (2H, m), 6,90 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 4,63-4,49 (1H, m), 4,27 (2H, s), 4,08-4,01 (1H, m a), 3,97-3,88 (1H, m), 3,80-3,54 (4H, m), 3,04-2,97 (1H, m), 2,07-1,90 (2H, m), 1,40-1,35 (6H, m).

5 Etapa 4

El Compuesto xi-10 (121 mg, 0,299 mmoles) se disolvió en diclorometano (2,5 ml). A la disolución se añadió peryodinano de Dess-Martin (190 mg, 0,449 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 9 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadieron a la mezcla tiosulfato de sodio acuoso al 6% y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-11 (103 mg, rendimiento 85%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,68 (1H, d, $J = 3,66$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 8,69$ Hz), 7,29-7,23 (3H, m), 7,02-6,96 (2H, m), 6,91 (2H, d, $J = 8,69$ Hz), 4,60-4,51 (1H, m), 4,23 (2H, d, $J = 2,29$ Hz), 4,10-4,04 (1H, m a), 4,00-3,92 (1H, m), 3,68 (1H, dd, $J = 11,59, 4,27$ Hz), 3,48-3,41 (1H, m), 2,20-2,10 (1H, m), 2,09-1,98 (1H, m), 1,37-1,32 (6H, m).

Etapa 5

El Compuesto xi-11 (102 mg, 0,253 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml). A la disolución se añadió DAST (0,074 ml, 0,557 mmoles), y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-12 (86 mg, rendimiento 82%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,74 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 7,32-7,24 (3H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 6,87 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 6,24 (1H, ddd, $J = 58,56, 56,58, 1,53$ Hz), 4,58-4,49 (1H, m), 4,25 (2H, s), 4,16-4,08 (1H, m), 4,00-3,84 (1H, m), 3,56 (1H, dd, $J = 11,29, 4,42$ Hz), 3,41-3,33 (1H, m), 2,34-2,24 (1H, m), 1,98-1,86 (1H, m), 1,34 (6H, d, $J = 6,25$ Hz).

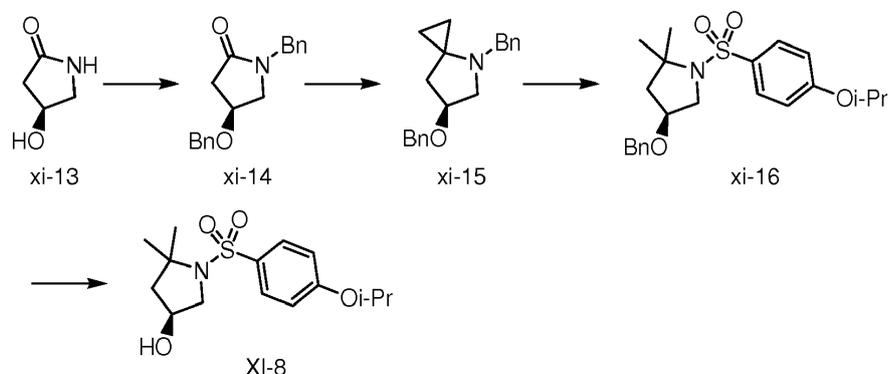
Etapa 6

El Compuesto xi-12 (86 mg, 0,208 mmoles) se disolvió en etanol (1,5 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). A la disolución se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (18 mg), y la mezcla se agitó durante 3,5 horas en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se filtró usando Hyflo-super cell. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-7 (68 mg, rendimiento 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,82 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 6,23 (1H, ddd, $J = 58,50, 54,81, 1,59$ Hz), 4,73-4,63 (1H, m), 4,53-4,44 (1H, m), 4,21-3,99 (1H, m), 3,56 (1H, dd, $J = 11,50, 4,28$ Hz), 3,35-3,26 (1H, m), 2,39-2,28 (1H, m), 1,96-1,85 (1H, m), 1,42 (6H, d, $J = 6,04$ Hz).

35 Ejemplo 19 de Referencia

[Fórmula Química 85]



Etapa 1

El Compuesto xi-13 (1,02 g, 10,09 mmoles) se disolvió en DMF (10 ml). A la disolución se añadió hidruro de sodio al

5 60% (888 mg, 22,19 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla bromuro de bencilo (2,88 ml, 24,21 mmoles), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-14 (1,79 g, rendimiento 63%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,41-7,24 (10H, m), 4,57-4,45 (4H, m), 4,29-4,22 (1H, m), 3,51 (1H, dd, $J = 10,74, 6,38$ Hz), 3,36 (1H, dd, $J = 10,74, 3,36$ Hz), 2,75 (1H, dd, $J = 17,29, 6,38$ Hz), 2,64 (1H, dd, $J = 17,29, 3,36$ Hz).

Etapa 2

10 El Compuesto xi-14 (164 mg, 0,584 mmoles) se disolvió en THF (1,75 ml). A la disolución se añadieron 1,0 mol/l de metiltriisopropoxitanio en THF (0,70 ml, 0,700 mmoles) y 0,90 moles/l de bromuro de etilmagnesio en THF (1,56 ml, 1,401 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se dejó reposar durante 3 días, se añadieron a la mezcla éter dietílico (1,75 ml) y agua (0,058 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración usando Hyflo-super cell. Al filtrado se añadió agua, y la mezcla se extrajo mediante éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-15 (49 mg, rendimiento 29%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,34-7,24 (10H, m), 4,46 (2H, s), 4,28-4,19 (1H, m), 3,50 (1H, d, $J = 12,96$ Hz), 3,39 (1H, d, $J = 12,96$ Hz), 2,93 (1H, dd, $J = 11,29, 6,71$ Hz), 2,83 (1H, dd, $J = 11,29, 3,58$ Hz), 2,17 (1H, dd, $J = 13,27, 6,71$ Hz), 2,06 (1H, dd, $J = 13,27, 3,58$ Hz), 0,96-0,86 (1H, m), 0,82-0,72 (1H, m), 0,58-0,49 (1H, m), 0,42-0,33 (1H, m).

Etapa 3

25 Después de que el Compuesto xi-15 (48 mg, 0,163 mmoles) se disolvió en etanol (2 ml), se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (9 mg) a la disolución en una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró usando Hyflo-super cell, y se concentró a vacío. El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (1,5 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,045 ml, 0,326 mmoles) y cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (42,0 mg, 0,179 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar toda la noche, y el residuo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-16 (31 mg, rendimiento 47%).

30 LC/MS (Condición B) RT = 2,75, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404$.

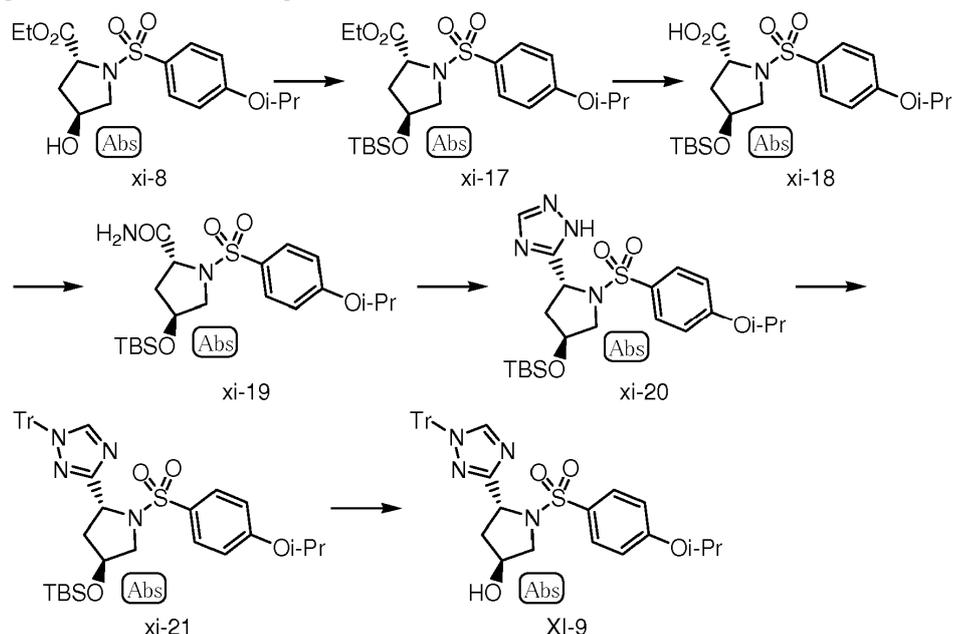
Etapa 4

35 Después de que el Compuesto xi-16 (30 mg, 0,074 mmoles) se disolvió en etanol (1,5 ml), se añadió a la mezcla $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (9,0 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió a la mezcla $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (9,0 mg), y la mezcla resultante se agitó durante 4,5 horas en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la mezcla se filtró usando Hyflo-super cell y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-8 (17 mg, rendimiento 73%).

40 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,74 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 4,68-4,58 (1H, m), 4,15-4,04 (1H, m), 3,60-3,50 (1H, m), 3,44 (1H, dd, $J = 11,74, 5,19$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 11,74, 5,19$ Hz), 2,11-1,89 (2H, m), 1,78-1,62 (3H, m), 1,38 (6H, d, $J = 6,10$ Hz), 0,94 (3H, t, $J = 7,47$ Hz).

Ejemplo 20 de Referencia

[Fórmula Química 86]



Etapa 1

El Compuesto xi-8 (1,00 g, 2,80 mmoles) se disolvió en DMF (15 ml). A la disolución se añadieron imidazol (381 mg, 5,60 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (464 mg, 3,08 mmoles), y la mezcla se agitó durante 9 horas a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-17 (1,22 g, rendimiento 93%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,78 (2H, d, $J = 8,73$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 8,73$ Hz), 4,66-4,53 (1H, m), 4,42-4,35 (1H, m a), 4,30-4,18 (3H, m), 3,65 (1H, dd, $J = 10,58, 4,70$ Hz), 3,17 (1H, dd, $J = 10,58, 2,35$ Hz), 2,10-2,05 (2H, m), 1,39-1,23 (9H, m), 0,74 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,06 (3H, s).

Etapa 2

El Compuesto xi-17 (1,20 g, 2,55 mmoles) se disolvió en THF (12 ml) y etanol (6 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (2,55 ml, 5,10 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó añadiendo 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (5,1 ml) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto xi-18 (1,02 g, rendimiento 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,78 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 4,66-4,56 (1H, m), 4,40-4,33 (1H, m a), 4,28-4,19 (1H, m), 3,67 (1H, dd, $J = 10,58, 4,45$ Hz), 3,17 (1H, dd, $J = 10,58, 2,85$ Hz), 2,30-1,99 (2H, m), 1,37 (6H, d, $J = 6,04$ Hz), 0,74 (9H, s), -0,06 (6H, s).

Etapa 3

El Compuesto xi-18 (150 mg, 0,338 mmoles) se disolvió en THF (1,5 ml). A la disolución se añadieron HOBt (68,5 mg, 0,507 mmoles) y EDC (52,5 mg, 0,338 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió amoniaco acuoso al 28% (0,470 ml, 3,38 mmoles), y la mezcla se agitó durante 23,5 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió a la mezcla amoniaco acuoso al 28% (0,470 ml, 3,38 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 10 horas adicionales a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadió agua a la mezcla, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-19 (75,6 mg, rendimiento 51%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,76 (2H, d, $J = 8,79$ Hz), 6,96 (2H, d, $J = 8,79$ Hz), 6,77 (1H, s a), 5,40 (1H, s a), 4,70-4,57 (1H, m), 4,34-4,25 (1H, m), 4,13-4,05 (1H, m), 3,69 (1H, dd, $J = 10,71, 4,67$ Hz), 3,15 (1H, dd, $J = 10,71, 4,53$ Hz), 2,27-2,16 (1H, m), 1,95-1,84 (1H, m), 1,40-1,35 (6H, m), 0,75 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,08 (3H, s).

Etapa 4

El Compuesto xi-19 (75 mg, 0,170 mmoles) se disolvió en acetal dimetilico de dimetilformamida (0,75 ml), y la disolución se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió tolueno a la mezcla, y la mezcla resultante se concentró. El residuo resultante se disolvió en ácido acético (1 ml). A la disolución se añadió monohidrato de hidrazina (0,017 ml, 0,341 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadieron acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-20 (70 mg, rendimiento 88%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,94 (1H, s), 7,75 (2H, d, $J = 9,06$ Hz), 6,95 (2H, d, $J = 9,06$ Hz), 4,90-4,83 (1H, m), 4,67-4,57 (1H, m), 4,43-4,35 (1H, m), 3,69 (1H, dd, $J = 10,58, 4,53$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 10,58, 4,36$ Hz), 2,62-2,51 (1H, m), 2,18-2,08 (1H, m), 1,40-1,36 (6H, m), 0,78 (9H, s), -0,02 (3H, s), -0,05 (3H, s).

Etapa 5

El Compuesto xi-20 (69 mg, 0,147 mmoles) se disolvió en THF (1,5 ml). A la disolución se añadieron diisopropililamina (0,051 ml, 0,294 mmoles) y cloruro de tritilo (82 mg, 0,294 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora 45 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar toda la noche, y después se agitó durante 10 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-21 (42 mg, rendimiento 41%).

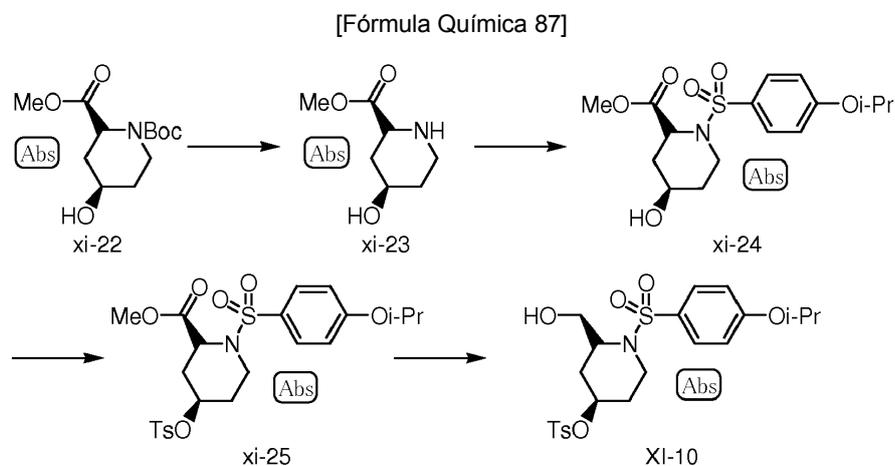
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,88 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 7,38-7,31 (10H, m), 7,21-7,16 (5H, m), 6,80 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 4,76-4,70 (1H, m), 4,58-4,50 (1H, m), 4,46-4,43 (1H, m a), 3,87 (1H, dd, $J = 10,83, 4,88$ Hz), 3,30-3,24 (1H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,11-1,99 (1H, m), 1,37-1,32 (6H, m), 0,73 (9H, s), -0,06 (3H, s), -0,06 (3H, s).

Etapa 6

El Compuesto xi-21 (42 mg, 0,059 mmoles) se disolvió en THF (1 ml). A la disolución se añadió 1,0 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,088 ml, 0,088 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-9 (35 m, rendimiento 100%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,84 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 7,37-7,31 (9H, m), 7,20-7,11 (6H, m), 6,78 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 4,92-4,85 (1H, m), 4,59-4,50 (2H, m), 3,84 (1H, dd, $J = 11,59, 4,27$ Hz), 3,49-3,42 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 2,25-2,16 (1H, m), 1,34 (6H, d, $J = 5,95$ Hz).

Ejemplo 21 de Referencia



Etapa 1

El Compuesto xi-22 (250 mg, 0,964 mmoles) se disolvió en 2 moles/l de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml), y la disolución se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío para dar el

Compuesto xi-23 (190 mg, rendimiento 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,14 (2H, s), 5,21 (1H, d, J = 4,12 Hz), 4,18 (1H, d, J = 7,69 Hz), 3,44-3,41 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 8,79 Hz), 2,22 (1H, t, J = 14,83 Hz), 1,89 (1H, d, J = 14,01 Hz), 1,63-1,49 (2H, m).

Etapa 2

- 5 El Compuesto xi-23 (190 mg, 0,971 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml). A la disolución se añadieron cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (274 mg, 1,165 mmoles), y trietilamina (0,404 ml, 2,91 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-24 (364 mg, rendimiento 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,73 (2H, d, J = 8,79 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,79 Hz), 4,70 (1H, d, J = 6,59 Hz), 4,66-4,58 (1H, m), 4,12 (2H, d, J = 7,14 Hz), 3,58 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J = 12,22, 7,28 Hz), 2,39 (1H, d, J = 14,01 Hz), 1,98 (1H, dd, J = 12,91, 5,49 Hz), 1,73-1,70 (2H, m), 1,65-1,62 (1H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,04 Hz).

Etapa 3

- 15 El Compuesto xi-24 (274 mg, 0,767 mmoles) se disolvió en piridina (2 ml). A la disolución se añadió cloruro de p-tosilo (219 mg, 1,15 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% y salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-25 (148 mg, rendimiento 37,8%).

- 20 LC/MS (Condición B) RT = 2,45, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512$.

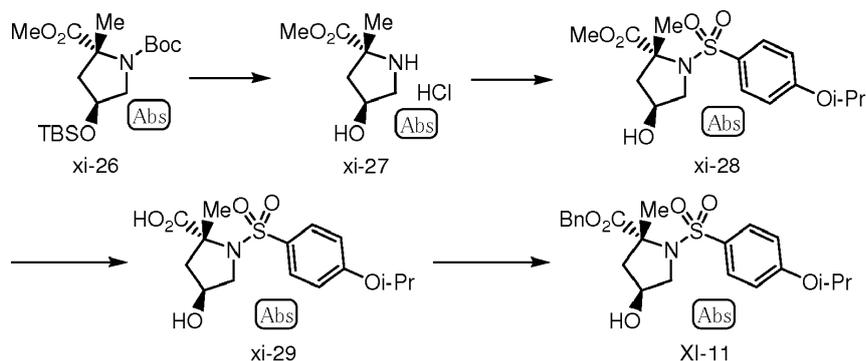
Etapa 4

- 25 El Compuesto xi-25 (187 mg, 0,366 mmoles) se disolvió en THF (1 ml). A la disolución se añadió borohidruro de litio (20 mg, 0,914 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% y salmuera, y se concentró a vacío para dar el Compuesto XI-10 (2,7 g, rendimiento 99%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,78-7,73 (5H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,08 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,00 Hz), 4,76 (1H, s), 4,60 (1H, dd, J = 12,12, 6,02 Hz), 3,98 (1H, s), 3,84 (1H, t, J = 12,20 Hz), 3,67-3,59 (2H, m), 3,31 (1H, t, J = 11,51 Hz), 2,45 (3H, d, J = 4,58 Hz), 2,07 (1H, d, J = 7,93 Hz), 1,94 (1H, d, J = 16,93 Hz), 1,69 (2H, dd, J = 25,16, 9,61 Hz), 1,36 (6H, d, J = 6,10 Hz).

30 Ejemplo 22 de Referencia

[Fórmula Química 88]



Etapa 1

- 35 El Compuesto xi-26 (103 mg, 0,275 mmoles), que se sintetizó de manera similar a como se describe en el documento US2008/9497, se disolvió en acetato de etilo (1 ml). A la disolución se añadieron 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo (1,0 ml, 4,00 mmoles), y la mezcla se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. Después la mezcla se dejó reposar toda la noche, y la mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el Compuesto xi-27. El Compuesto xi-27 se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2

El Compuesto xi-27 se disolvió en diclorometano (2 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,095 ml, 0,688 mmoles) y cloruro de p-isopropoxibencenosulfonilo (71 mg, 0,303 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-28 (66 mg, 2 etapas, rendimiento 67%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,85-7,79 (2H, m), 6,99-6,93 (2H, m), 4,71-4,61 (1H, m), 4,61-4,52 (1H, m), 3,85-3,78 (4H, m), 3,39 (1H, ddd, $J = 10,03, 3,23, 1,18$ Hz), 2,52 (1H, dd, $J = 13,60, 5,88$ Hz), 2,03 (1H, ddd, $J = 13,60, 4,36, 1,18$ Hz), 1,82 (3H, s), 1,76 (1H, d, $J = 4,36$ Hz), 1,41 (6H, d, $J = 6,04$ Hz).

Etapa 3

El Compuesto xi-28 (64 mg, 0,178 mmoles) se disolvió en THF (1 ml) y metanol (0,5 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (0,355 ml, 0,711 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, se añadieron a la mezcla agua y 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (0,71 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto xi-29 (58 mg, rendimiento 94%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,85 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 6,97 (2H, d, $J = 8,90$ Hz), 4,72-4,55 (2H, m), 3,82 (1H, dd, $J = 10,41, 5,71$ Hz), 3,37 (1H, dd, $J = 10,41, 3,36$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 13,60, 5,88$ Hz), 2,10-2,01 (1H, m), 1,84 (3H, s), 1,41 (6H, d, $J = 6,04$ Hz).

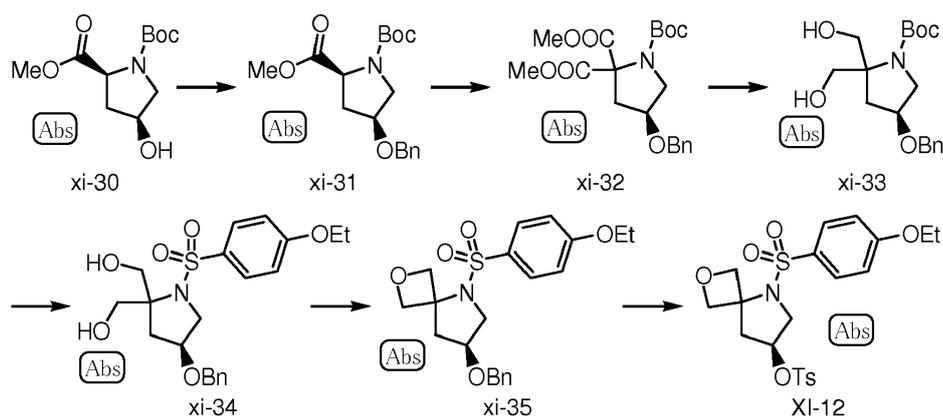
Etapa 4

El Compuesto xi-29 (193 mg, 0,561 mmoles) se disolvió en THF (3 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,117 ml, 0,841 mmoles) y bromuro de bencilo (0,100 ml, 0,841 mmoles), y la mezcla se agitó durante 6,5 horas a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se dejó reposar toda la noche, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-11 (204 mg, rendimiento 84%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,79-7,73 (2H, m), 7,42-7,31 (5H, m), 6,91-6,85 (2H, m), 5,24 (1H, d, $J = 12,42$ Hz), 5,11 (1H, d, $J = 12,42$ Hz), 4,65-4,55 (1H, m), 4,52-4,43 (1H, m), 3,75 (1H, dd, $J = 10,07, 5,54$ Hz), 3,33 (1H, ddd, $J = 10,07, 3,69, 1,18$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 13,43, 5,54$ Hz), 1,97 (1H, ddd, $J = 13,43, 4,03, 1,18$ Hz), 1,81 (3H, s), 1,36 (6H, d, $J = 6,04$ Hz).

Ejemplo 23 de Referencia

[Fórmula Química 89]



Etapa 1

A una disolución del Compuesto xi-30 (4,98 g, 20,3 mmoles) en DMF (150 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en peso) (0,974 g, 24,3 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se añadió bromuro de bencilo (2,65 ml, 22,3 mmoles) a la reacción, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-

acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-31 (6,81 g, rendimiento 78%).

Etapa 2

5 A una disolución de DIPEA (6,87 ml, 48,9 mmoles) en THF (50 ml) se añadieron 1,65 moles/l de n-butil-litio en hexano (28,7 ml, 47,3 mmoles) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C . La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta -78°C , y se añadió gota a gota durante 1,5 horas una disolución del Compuesto xi-31 (5,29 g, 15,8 mmoles) en THF (50 ml). Después de que la mezcla se dejó calentar hasta -40°C , la mezcla resultante se dejó enfriar hasta -78°C . Después, se añadió gota a gota a la mezcla durante 30 minutos cloroforniato de metilo (3,64 ml, 47,3 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-32 (6,21 g, rendimiento 96%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,15, $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 294$.

Etapa 3

15 A una disolución de hidruro de litio y aluminio (2,19 g, 57,7 mmoles) en THF (30 ml) se añadió gota a gota una disolución del Compuesto xi-32 (5,68 g, 14,4 mmoles) en THF (30 ml) durante 40 minutos con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua (8,8 ml) con enfriamiento con hielo, y se añadieron a la mezcla resultante 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (2,2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la suspensión de la
20 reacción se añadió sulfato de magnesio anhidro, y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-33 (0,87 g, rendimiento 18%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,77, $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 338$.

Etapa 4

25 Se enfrió el Compuesto xi-33 (0,87 g, 2,6 mmoles), y se añadieron 4 moles/l de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (5 ml). A la mezcla se añadieron trietilamina (1,08 ml, 7,8 mmoles) y cloruro de 4-etoxibencenosulfonilo (0,69 g, 3,1 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó
30 mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-34 (0,62 g, rendimiento 57%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,93, $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 422$.

Etapa 5

35 A una disolución del Compuesto xi-34 (0,59 g, 1,4 mmoles) en THF (6 ml) se añadieron 1,65 moles/l de n-butil-litio en hexano (0,84 ml, 1,4 mmoles) y una disolución de TsCl (0,27 g, 1,4 mmoles) en THF (6 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 0°C . A la mezcla de reacción se añadieron 1,65 moles/l de n-butil-litio en hexano (0,84 ml, 1,4 mmoles), la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y durante 1 hora a 60°C . A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó
40 mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-35 (253 mg, rendimiento 45%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,43 (t, J = 7,0Hz, 3H), 2,26 (dd, J = 13,6, 4,3Hz, 1H), 2,75 (d, J = 13,3Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 10,7, 4,1Hz, 1H), 3,59 (d, J = 11,0Hz, 1H), 4,03-4,08 (m, 3H), 4,41 (s, 2H), 4,46 (m, 2H), 5,22 (d, J = 6,3Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,0Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,17 (d, J = 6,5Hz, 2H), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,8Hz, 2H).

45 LC/MS (Condición B) RT = 2,16, $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 404$.

Etapa 6

50 A una disolución del Compuesto xi-35 (253 mg, 0,63 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 10% en peso (44 mg), y la mezcla se agitó durante 8,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 ml). A la mezcla se añadió una mezcla de trietilamina (0,22 ml, 1,58 mmoles), hidroccloruro de trimetilamina (15 mg, 0,16 mmoles), TsCl (165 mg, 0,87 mmoles) y diclorometano (2 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante

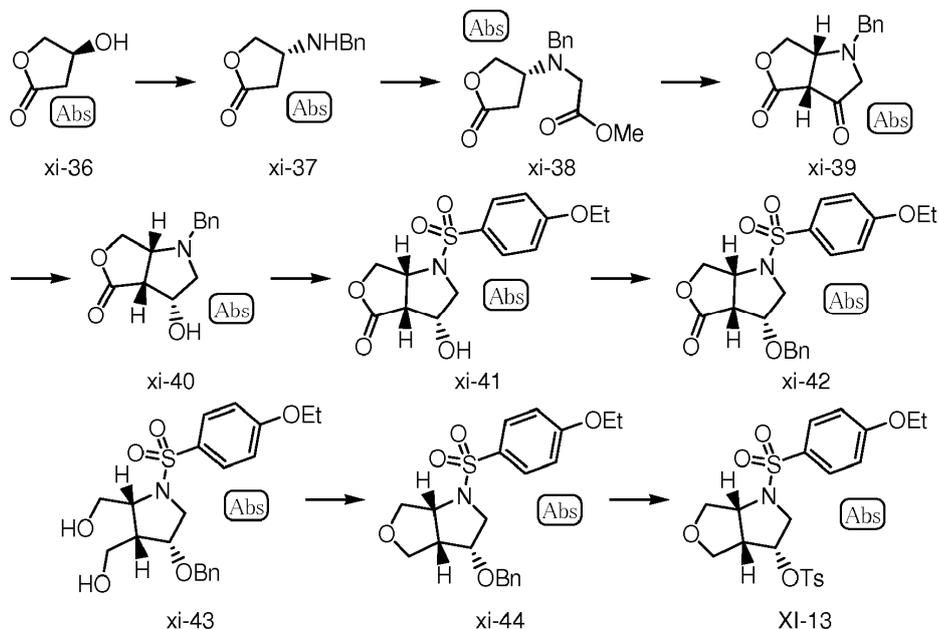
cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-12 (197 mg, rendimiento 80%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,11, $[M+H]^+ = 468$.

Ejemplo 24 de Referencia

5

[Fórmula Química 90]



Etapa 1

10 A una disolución del Compuesto xi-36 (10,2 g, 100 mmoles) en diclorometano (100 ml) se añadieron MsCl (12,5 ml, 160 mmoles) y una mezcla de trietilamina (21,8 ml, 150 mmoles) y diclorometano (30 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 0°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

15 A una disolución del compuesto obtenido en acetonitrilo (170 ml) se añadieron bencilamina (12,1 ml, 111 mmoles) y DIPEA (14,3 ml, 111 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-37 (11,2 g, rendimiento 64%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,39 (dd, J = 17,4, 4,6Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 17,4, 4,6), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,78 (d, J = 13,6Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,6Hz, 1H), 4,10-4,15 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 8,8, 6,0Hz, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H).

20 Etapa 2

25 A una disolución del Compuesto xi-37 (2,16 g, 1,3 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se añadieron DIPEA (7,90 ml, 45,2 mmoles) y bromoacetato de metilo (4,18 ml, 45,2 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-38 (2,34 g, rendimiento 79%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2,61 (dd, J = 17,5, 7,5Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 17,4, 7,9Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,77 (d, J = 13,8Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,8Hz, 1H), 3,99-4,06 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 9,2, 6,6Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 8,2, 8,2Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H).

30 LC/MS (Condición B) RT = 1,60, $[M+H]^+ = 264$.

Etapa 3

A una disolución del Compuesto xi-38 (10,9 g, 41 mmoles) en tolueno (110 ml) se añadió 1,0 mol/l de terc-butóxido de potasio en THF (49,5 ml, 50 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se añadió a 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (25 ml, 50 mmoles), y se neutralizó. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se hizo alcalina. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-39 (6,06 g, rendimiento 64%).

¹H-RMN(DMSO-d₆)δ: 2,98 (d, J = 16,6Hz, 1H), 3,09 (d, J = 16,8Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,3Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,3Hz, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 4,11 (d, J = 13,3Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8, 3,3Hz, 1H), 4,41 (d, J = 10,0Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H).

LC/MS (Condición B) RT = 1,48, [M+H]⁺ = 232.

Etapa 4

A una disolución del Compuesto xi-39 (50 mg, 0,22 mmoles) en metanol (1 ml) se añadió borohidruro de sodio (8,2 mg, 0,22 mmoles) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (0,11 ml, 0,22 mmoles) y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-40 (31 mg, rendimiento 62%).

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 2,55 (dd, J = 10,3, 4,5Hz, 1H), 2,83 (d, J = 4,0Hz, 1H), 3,11 (d, J = 10,3Hz, 1H), 3,34 (dd, J = 7,8, 7,8Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 7,0, 7,0Hz, 1H), 3,65 (d, J = 12,8Hz, 1H), 3,76 (d, J = 13,1Hz, 1H), 4,09 (d, J = 9,8Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 9,4, 5,4Hz, 1H), 4,57-4,58 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H).

Etapa 5

A una disolución del Compuesto xi-40 (0,65 g, 2,8 mmoles) en etanol (20 ml) se añadió Pd(OH)₂/C al 10% en peso (65 mg), y la mezcla se agitó durante 21,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml). A la mezcla se añadieron trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmoles) y cloruro de 4-etoxibencenosulfonilo (0,74 g, 3,4 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-41 (0,80 g, rendimiento 87%).

¹H-RMN(DMSO-d₆)δ: 1,36 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,99 (dd, J = 9,9, 2,6Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 9,9, 6,1Hz, 1H), 3,40 (d, J = 10,0Hz, 1H), 4,13 (c, J = 6,9Hz, 2H), 4,19 (dd, J = 8,8, 5,3Hz, 1H), 4,28-4,34 (m, 2H), 4,50 (dd, J = 8,3, 8,3Hz, 1H), 5,83 (d, J = 3,8Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,3Hz, 2H).

LC/MS (Condición B) RT = 1,37, [M+H]⁺ = 328.

Etapa 6

A una disolución del Compuesto xi-41 (100 mg, 0,31 mmoles) en THF (0,5 ml) se añadieron hexametildisiloxano (0,26 ml, 1,2 mmoles), benzaldehído (0,062 ml, 0,61 mmoles), y triflato de trimetilsililo (0,083 ml, 0,46 mmoles) a -20°C. Después de que la mezcla se agitó durante 2 horas a -20°C, se añadió a la mezcla trietilsilano (0,15 ml, 0,92 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas (-20°C hasta la temperatura ambiente). A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-42 (101 mg, rendimiento 80%).

¹H-RMN(CDCl₃)δ: 1,46 (t, J = 7,0Hz, 3H), 3,14 (dd, J = 10,8, 3,8Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 9,8, 6,3Hz, 1H), 3,73 (d, J = 10,8Hz, 1H), 4,10 (c, J = 7,3Hz, 2H), 4,23 (m a, 1H), 4,39-4,47 (m, 2H), 4,56-4,62 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,29-7,36 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,5Hz, 2H).

LC/MS (Condición B) RT = 2,09, [M+H]⁺ = 418.

Etapa 7

A una disolución del Compuesto xi-42 (665 mg, 1,59 mmoles) en THF (7 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (121 mg, 3,19 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. A la mezcla resultante se añadió tartrato de potasio y sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-43 (637 mg,

rendimiento 95%).

$^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,45 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,00-2,03 (m, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 3,73 (d, J = 11,8Hz, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,85-3,93 (m, 4H), 4,02 (t, J = 4,8Hz, 1H), 4,09 (c, J = 6,7Hz, 2H), 4,35 (d, J = 11,8Hz, 1H), 4,65 (d, J = 11,5Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,77 (d, J = 8,8Hz, 2H).

5 LC/MS (Condición B) RT = 1,83, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422$.

Etapa 8

10 A una disolución del Compuesto xi-43 (562 mg, 1,33 mmoles) en THF (10 ml) se añadieron trifenilfosfina (770 mg, 2,94 mmoles) y azodicarboxilato de bis(2-metoxietilo) (686 mg, 2,94 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se disolvió en éter dietílico. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-44 (521 mg, rendimiento 97%).

15 $^1\text{H-RMN}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1,46 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,83-2,90 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 9,7, 9,7Hz, 1H), 3,51 (dd, J = 9,7, 9,7Hz, 1H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,71 (ddd, J = 7,5, 7,5, 7,5Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 3H), 4,24 (dd, J = 9,4, 3,9Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 5,9, 5,9Hz, 1H), 4,39 (d, J = 12,0Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,0Hz, 1H), 6,94 (d, 8,3Hz, 2H), 7,24-7,36 (m, 5H), 7,71 (d, J = 8,3Hz, 2H).

LC/MS (Condición B) RT = 2,20, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404$.

Etapa 9

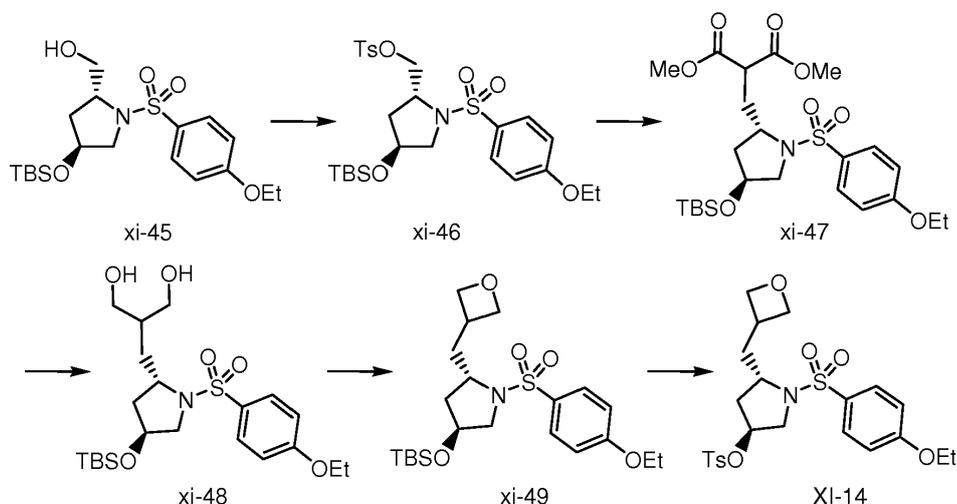
20 A una disolución del Compuesto xi-44 (530 mg, 1,29 mmoles) en THF (5 ml) - metanol (5 ml), se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 10% en peso (52 mg), y la mezcla se agitó durante 4,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (4 ml). A la mezcla se añadió una mezcla de trietilamina (0,35 ml, 2,49 mmoles), hidrocloreto de trimetilamina (36 mg, 0,37 mmoles), TsCl (355 mg, 1,86 mmoles) y diclorometano (2 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-13 (529 mg, rendimiento 88%).

25 $^1\text{H-RMN}(\text{DMSO}-d_6)\delta$: 1,37 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,94-2,97 (m, 1H), 3,18 (dd, J = 11,8, 5,3Hz, 1H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,54 (dd, J = 9,7, 4,6Hz, 1H), 3,81 (d, J = 10,0Hz, 1H), 3,91 (d, J = 9,8Hz, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 4,14 (c, J = 6,9, 2H), 4,49 (dd, J = 11,7, 5,4Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,0Hz, 2H).

30 LC/MS (Condición B) RT = 2,16, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468$.

Ejemplo 25 de Referencia

[Fórmula Química 91]



Etapa 1

35 A una disolución del Compuesto xi-45 (1,58 g, 3,81 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadieron trietilamina (1,27

ml, 9,15 mmoles), hidrocloreto de trimetilamina (109 mg, 1,14 mmoles), y cloruro de p-toluenosulfonilo (1017 mg, 5,33 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió ácido cítrico acuoso al 10%, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-46 (2,05 g, rendimiento 95%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : -0,09 (3H, s), -0,07 (3H, s), 0,73 (9H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,76-1,85 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,00 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 10,7, 4,0 Hz), 3,79 (1H, s), 4,02-4,10 (3H, m), 4,26-4,28 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Etapa 2

En una atmósfera de nitrógeno, a una disolución de malonato de dimetilo (1,89 ml, 16,5 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de sodio (658 mg, 16,5 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una disolución del Compuesto xi-46 (1,87 g, 3,29 mmoles) en DMF (10 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 5 horas a 100°C. Después de que la mezcla se enfrió, a la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-47 (1,40 g, rendimiento 80%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : -0,08 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,74 (9H, s), 1,26 (1H, t, J = 7,0 Hz), 1,44 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,49-1,56 (1H, m), 1,64-1,72 (1H, m), 2,09-2,19 (1H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 3,04 (1H, dd, J = 11,0, 4,3 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 11,0, 5,2 Hz), 3,70 (1H, t, J = 7,3 Hz), 3,76 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,03-4,10 (2H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Etapa 3

En una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (401 mg, 10,6 mmoles) en THF (15 ml) se añadió gota a gota una disolución del Compuesto xi-47 (1,40 g, 2,64 mmoles) en THF (15 ml) durante 20 minutos con enfriamiento con hielo. Después, la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió tartrato de potasio y sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-48 (739 mg, rendimiento 59%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : -0,07 (3H, s), -0,05 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,66-1,85 (2H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,33 (1H, t, J = 5,1 Hz), 2,41 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 10,8, 3,6 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,9, 5,0 Hz), 3,68-3,86 (5H, m), 4,08 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,27-4,34 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,74 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Etapa 4

En una atmósfera de nitrógeno, a una disolución del Compuesto xi-48 (739 mg, 1,56 mmoles) en THF (8 ml) se añadieron 1,65 moles/l de n-butil-litio en hexano (0,95 ml, 1,56 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió una disolución de cloruro de p-toluenosulfonilo (297 mg, 1,56 mmoles) en THF (8 ml), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron 1,65 moles/l de n-butil-litio en hexano (0,95 ml, 1,56 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60°C. Después de que la mezcla se enfrió, a la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-49 (637 mg, rendimiento 90%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : -0,07 (3H, s), -0,06 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,58-1,61 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J = 10,8, 3,8 Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 4,04-4,16 (3H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 4,44-4,53 (2H, m), 4,76-4,83 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,71-7,79 (2H, m).

Etapa 5

A una disolución del Compuesto xi-49 (342 mg, 0,749 mmoles) en THF (7 ml) se añadió 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,12 ml, 1,12 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró

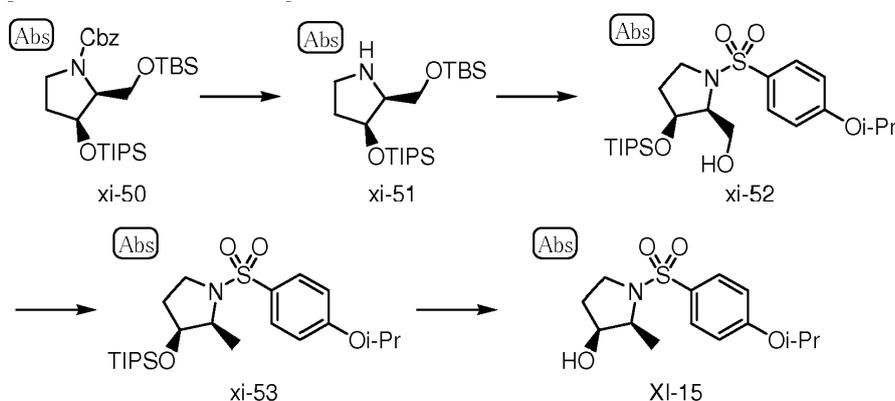
a vacío para dar un producto bruto.

El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (7 ml), y la disolución se enfrió con enfriamiento con hielo. A la mezcla de reacción se añadieron trietilamina (0,54 ml, 3,90 mmoles), hidrocloreto de trimetilamina (21 mg, 0,23 mmoles), y cloruro de p-toluenosulfonilo (372 mg, 1,94 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-14 (263 mg, rendimiento 71%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,46 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,61-1,70 (1H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,01-3,12 (1H, m), 3,47-3,56 (3H, m), 4,10 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,39-4,48 (2H, m), 4,71-4,81 (3H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ejemplo 26 de Referencia

[Fórmula Química 92]



15 Etapa 1

A una disolución del Compuesto xi-50 (3,43 g, 6,57 mmoles), que se sintetizó de manera similar a como se describe en Tetrahedron: Asymmetry, vol. 13, p. 1103-1113, en THF (35 ml), se añadió Pd/C (699 mg), y la mezcla se agitó toda la noche en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró usando Celite, y el filtrado se lavó con THF. El filtrado se concentró a vacío para dar el Compuesto xi-51 (2,53 g, rendimiento 99%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 4,48 (1H, dd, J = 10,4, 4,6 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 10,4, 5,1 Hz), 3,68-3,63 (1H, m), 3,17-3,09 (2H, m), 3,06-3,01 (2H, m), 2,88-2,82 (1H, m), 2,04-1,96 (1H, m), 1,86-1,72 (3H, m), 1,07-1,04 (18H, m), 0,89 (9H, s), 0,05 (6H, d, J = 1,8 Hz).

Etapa 2

A una disolución del Compuesto xi-51 (1 g, 2,58 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadieron trietilamina (536 μl, 3,87 mmoles) y cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (726 mg, 3,09 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadieron ácido clorhídrico y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar un producto bruto (1,61 g).

A una disolución del producto bruto obtenido (1,61 g) en THF (20 ml) se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (4,12 ml, 8,24 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-52 (1,03 g, 2 etapas, rendimiento 85%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,66-4,60 (1H, m), 4,10-4,04 (1H, m), 3,96-3,89 (1H, m), 3,83-3,77 (1H, m), 3,69-3,64 (1H, m), 3,57-3,51 (1H, m), 3,22-3,15 (1H, m), 2,87-2,83 (1H, m), 1,97-1,82 (2H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,00 (21H, s).

Etapa 3

5 A una disolución del Compuesto xi-52 (820 mg, 1,74 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadieron trietilamina (361 μ l, 2,61 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (163 μ l, 2,09 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadieron ácido clorhídrico y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se usó en la etapa siguiente sin purificación.

10 El residuo resultante se disolvió en THF (10 ml). A la disolución se añadió 1 mol/l de trietilborohidruro de litio en THF (8,69 ml, 8,69 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo a 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-53 (719 mg, 2 etapas, rendimiento 91%).

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,74 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 4,65-4,59 (1H, m), 3,94-3,88 (1H, m), 3,74-3,67 (1H, m), 3,48-3,42 (1H, m), 3,19-3,11 (1H, m), 1,89-1,78 (2H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,23 (3H, d, J = 6,8 Hz), 0,99 (21H, s).

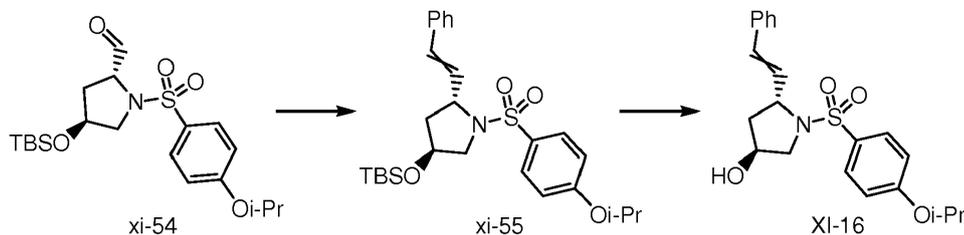
Etapa 4

20 A una disolución del Compuesto xi-53 (710 mg, 1,56 mmoles) en THF (5 ml) se añadió 1 mol/l de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1,87 ml, 1,87 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XI-15 (458 mg, rendimiento 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,67-4,58 (1H, m), 4,07-4,01 (1H, m), 3,63-3,50 (2H, m), 3,31-3,24 (1H, m), 1,85-1,67 (2H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,34 (3H, d, J = 6,7 Hz).

25 Ejemplo 27 de Referencia

[Fórmula Química 93]



Etapa 1

30 Se disolvió cloruro de benciltrifenilfosfonio (100 mg, 0,257 mmoles) en THF (1,0 ml). A la disolución se añadió NaOtBu (24,7 mg, 0,257 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . A la mezcla de reacción se añadió gradualmente, gota a gota, una disolución del Compuesto xi-54 (100 mg, 0,234 mmoles) en THF (0,5 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto xi-55 (83,1 mg, relación de diastereómero 3:1, rendimiento 71%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38-7,30 (5H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,17 (1H, dd, J = 15,9, 7,4 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 4,34 (1H, s), 4,26 (1H, dd, J = 14,7, 7,2 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 10,9, 4,6 Hz), 3,30 (1H, d, J = 11,3 Hz), 1,93 (2H, t, J = 5,6 Hz), 1,38 (6H, d, J = 5,8 Hz), 0,80 (9H, s), 0,01 (6H, d, J = 8,3 Hz).

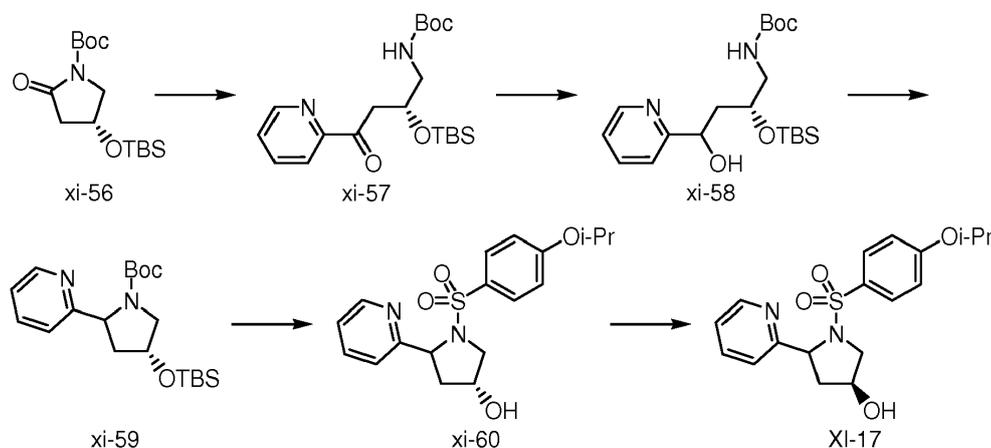
40 Etapa 2

El Compuesto xi-55 (67 mg, 0,134 mmoles) se disolvió en 2 moles/l de ácido clorhídrico en dioxano (0,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar el Compuesto XI-16 (51,7 mg, rendimiento 100%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,14, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388$.

Ejemplo 28 de Referencia

[Fórmula Química 94]



Etapa 1

- 5 A una disolución de 2-bromopiridina (0,647 ml, 6,75 mmoles) en éter dietílico (40,0 ml) se añadieron gradualmente, gota a gota, 1,6 moles/l de n-butil-litio en hexano (4,22 ml, 6,75 mmoles) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gradualmente, gota a gota, una disolución del Compuesto xi-56 (2,13 g, 6,75 mmoles) en THF (4,0 ml) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar producto bruto del Compuesto xi-57 (2,51 g).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,67 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,83 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,27 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 9,9, 6,1$ Hz), 2,41 (1H, dd, $J = 12,0, 7,3$ Hz), 1,41 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,09 (6H, s).

Etapa 2

- 15 A una disolución del Compuesto xi-57 (2,51 g, 6,36 mmoles) en metanol (20,0 ml) se añadió borohidruro de sodio (289 mg, 7,63 mmoles) a -10°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar producto bruto del Compuesto xi-58 (2,46 g).

LC/MS (Condición B) RT = 2,01, 2,06 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397$.

Etapa 3

- 20 A una disolución del Compuesto xi-58 (2,46 g, 6,20 mmoles) en diclorometano (3,0 ml) se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,58 ml, 7,44 mmoles) y trietilamina (2,58 ml, 18,61 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar producto bruto (2,70 g).

- 25 A una disolución del compuesto obtenido (2,70 g) en DMF (30,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,25 mg, 6,26 mmoles) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar producto bruto del Compuesto xi-59 (2,36 g).

LC/MS MS (Condición B) RT = 2,30, 2,54 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379$.

Etapa 4

- 30 El Compuesto xi-59 (2,15 g, 5,68 mmoles) se disolvió en 2 moles/l de ácido clorhídrico en dioxano (22,5 ml), y la disolución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío.

- 35 A una disolución del compuesto obtenido (1,14 g) en diclorometano (11,0 ml) se añadieron cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (1,467 g, 6,25 mmoles) y trietilamina (2,36 ml, 17,04 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar producto bruto del

Compuesto xi-60 (2,06 g).

LC/MS MS (Condición B) RT = 1,25, 1,34 [M+H]⁺ = 363.

Etapa 5

5 A una disolución del Compuesto xi-60 (2,06 g) en diclorometano (15,0 ml) se añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,53 ml, 6,82 mmoles) y trietilamina (2,36 ml, 17,05 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío.

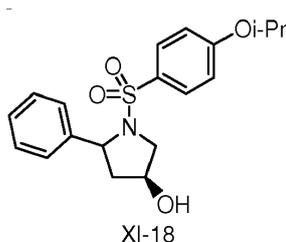
10 El compuesto obtenido (2,38 g) se disolvió en DMA (20,0 ml). A la disolución se añadió acetato de cesio (2,07 g, 10,79 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 85°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío.

El compuesto obtenido (1,95 g) se disolvió en metanol (20,0 ml). A la disolución se añadió carbonato de potasio (1,33 g, 9,65 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío para dar producto bruto del Compuesto XI-17 (1,39 g).

15 LC/MS (Condición B) RT = 1,25, 1,35 [M+H]⁺ = 363.

El siguiente compuesto se sintetizó de manera similar al método anterior.

[Fórmula Química 95]



Ejemplo 29 de Referencia

20

[Fórmula Química 96]



Etapa 1

25 Se añadió lentamente monohidrato de hidrazina (10 ml) al Compuesto xii-1 (5 g, 35,2 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 150°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se añadió agua a la mezcla. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración para dar el Compuesto xii-2 (1,98 g, rendimiento 41%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,40 (1H, s a), 7,32-7,28 (1H, m), 7,18-7,12 (2H, m).

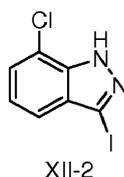
Etapa 2

30 El Compuesto xii-2 (500 mg, 3,67 mmoles) se disolvió en dimetilformamida (5 ml). A la disolución se añadieron hidróxido de potasio (721 mg, 12,86 mmoles) y yodo (1,63 g, 6,43 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, hidrogenosulfato de sodio acuoso, y salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto XII-1 (852 mg, rendimiento 89%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,20 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 3,51 Hz), 7,54-7,50 (1H, m), 7,10-7,08 (2H, m).

El siguiente derivado de indazol se sintetizó mediante el método de manera similar a la descrita anteriormente.

[Fórmula Química 97]

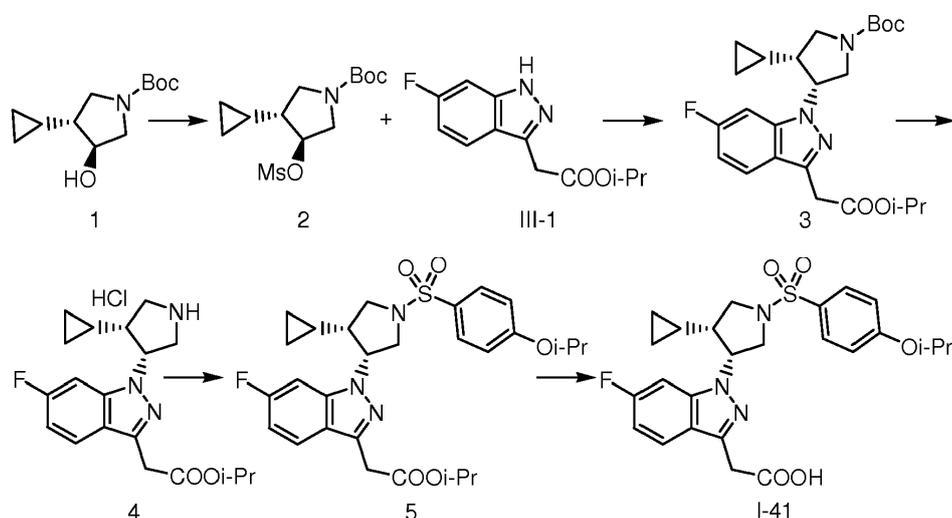


Compuesto XII-2

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,53 (1H, s a), 7,44 (2H, ddd, $J = 7,70, 6,25, 0,76$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,08, 7,47$ Hz).

Ejemplo 1

[Fórmula Química 98]



Etapa 1

- 10 El Compuesto 1 (150 mg, 0,660 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución se añadieron trietilamina (183 μl , 1,32 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (77 μl , 0,990 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 80 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se usó en la
- 15 Etapa 2 sin purificación.

Etapa 2

- 20 El Compuesto III-1 (171 mg, 0,726 mmoles) se disolvió en DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución se añadió hidruro de sodio al 60% (29,0 mg, 0,726 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una disolución del Compuesto 2 obtenido en la Etapa 1 en DMF (1 ml). La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante 6 horas. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió a la mezcla 1 mol/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 3 (88 mg, rendimiento 30%).
- 25 LC/MS (Condición B) RT = 2,85, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446$.

Etapa 3

El Compuesto 4 (85 mg, 0,191 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución se añadieron 4 moles/l de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,24 ml, 0,954 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Tras terminar la reacción, la mezcla se concentró a vacío

para dar el Compuesto 4 (73 mg).

LC/MS (Condición B) RT = 1,43, $[M+H]^+$ = 346.

Etapa 4

5 El Compuesto 4 (28 mg, 0,073 mmoles) se disolvió en diclorometano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución se añadieron trietilamina (30 μ l, 0,220 mmoles) y cloruro de 4-isopropoxibencenosulfonilo (18,9 mg, 0,081 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. Después de que la mezcla de reacción se concentró hasta que la cantidad de disolvente fue la mitad, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 5 (40 mg, rendimiento 100%).

10 LC/MS (Condición B) RT = 2,91, $[M+H]^+$ = 544.

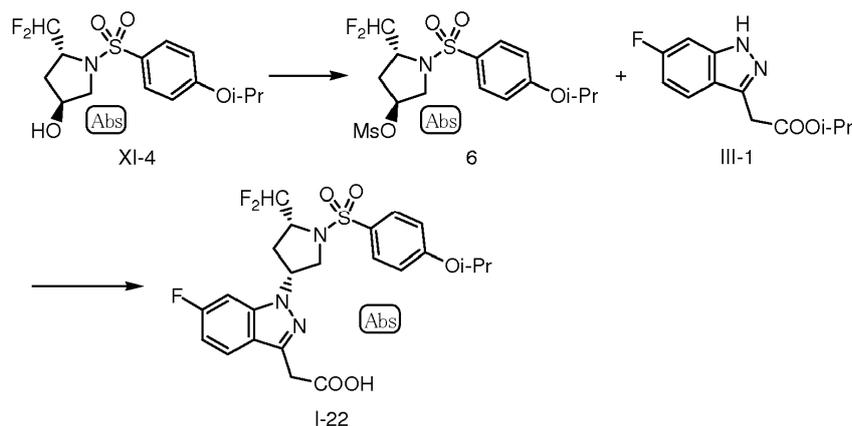
Etapa 5

15 El Compuesto 5 (40 mg, 0,074 mmoles) se disolvió en DMSO (1 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (74 μ l, 0,147 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Tras terminar la reacción, se añadieron gradualmente gota a gota a la mezcla 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (74 μ l, 0,147 mmoles) y agua destilada (20 ml). La precipitación se reunió mediante filtración y se secó mediante calentamiento para dar el Compuesto I-41 (33,2 mg, rendimiento 89%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,35, $[M+H]^+$ = 502.

Ejemplo 2

[Fórmula Química 99]



20

Etapa 1

25 El Compuesto XI-4 (64 mg, 0,191 mmoles) se disolvió en diclorometano (1,5 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,053 ml, 0,382 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,022 ml, 0,287 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 35 minutos. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El Compuesto 6 obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2

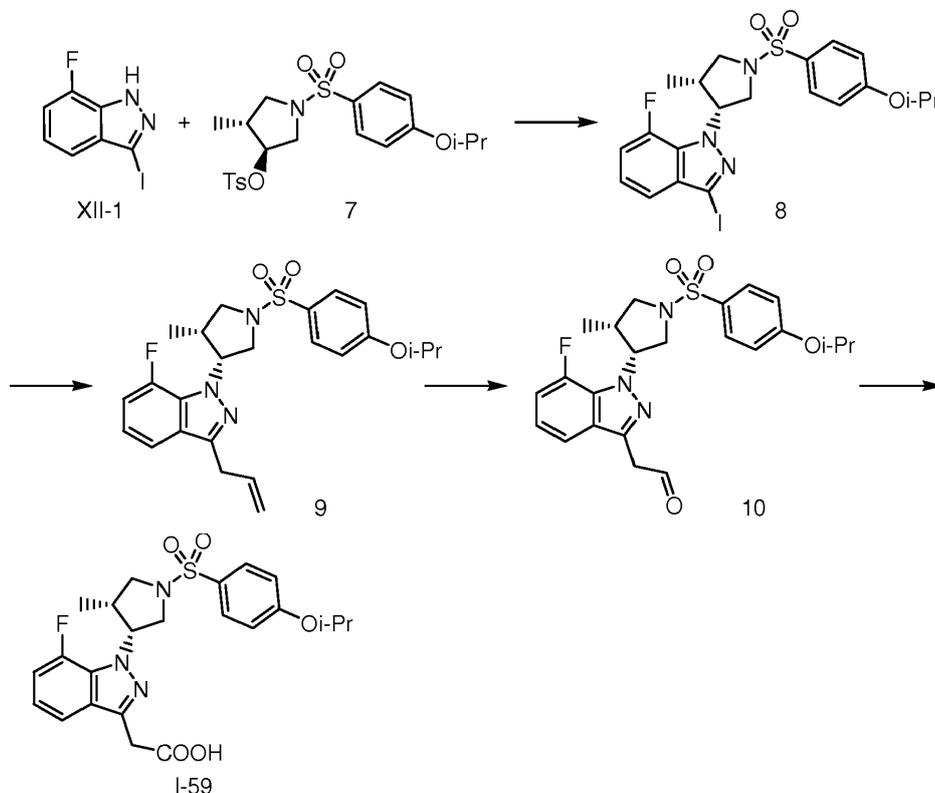
30 El Compuesto 6 (0,191 mmoles) se disolvió en DMF (1,5 ml). A la disolución se añadieron Compuesto 9 (54 mg, 0,229 mmoles) y carbonato de cesio (125 mg, 0,382 mmoles), y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió agua a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-22 (18 mg, 2 etapas, rendimiento 18%).

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,90 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,73, 5,04 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,90 Hz), 6,97-6,88 (1H, m), 6,75 (1H, dd, J = 9,23, 1,68 Hz), 6,17 (1H, ddd, J = 57,75, 56,07, 2,52 Hz), 4,75-4,62 (1H, m), 4,41-4,16 (2H,

m), 4,01-3,86 (3H, m), 3,70-3,59 (1H, m), 2,87-2,73 (1H, m), 2,51-2,38 (1H, m), 1,41 (6H, dd, J = 5,96, 1,43 Hz).

Ejemplo 3

[Fórmula Química 100]



5 Etapa 1

El Compuesto XII-1 (300 mg, 1,145 mmoles) se disolvió en DMF (3 ml). A la disolución se añadió hidruro de sodio al 60% (55 mg, 1,374 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió Compuesto 7 (623 mg, 1,374 mmoles) que se obtuvo mediante sulfonilación del Compuesto XI-3, la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 8 (466,3 mg, rendimiento 75%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,86 (2H, d, J = 8,90 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,20 (1H, t, J = 4,45 Hz), 7,04 (2H, t, J = 9,06 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,73 Hz), 5,38 (1H, t, J = 5,71 Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,07 (1H, d, J = 7,22 Hz), 3,96-3,86 (2H, m), 3,70 (1H, t, J = 8,14 Hz), 3,24 (1H, t, J = 9,90 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 10,58, 7,05 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,04 Hz), 0,52 (3H, d, J = 6,71 Hz).

Etapa 2

El Compuesto 8 (466 mg, 0,858 mmoles) se disolvió en dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml). A la disolución se añadieron fluoruro de cesio (391 mg, 2,57 mmoles), aliltributylestaño (0,321 ml, 1,029 mmoles), y PdCl₂(dppf) (70 mg, 0,086 mmoles), y la mezcla se calentó y se agitó a 85°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 9 (195,8 mg, rendimiento 50%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,84 (2H, dt, J = 9,46, 2,52 Hz), 7,74 (1H, dt, J = 9,51, 2,52 Hz), 7,35 (1H, ddd, J = 8,44, 4,74, 3,15 Hz), 7,01-6,92 (3H, m), 5,89-5,82 (1H, m), 5,36-5,31 (1H, m), 5,10-5,06 (1H, m), 5,03 (1H, t, J = 1,59 Hz), 4,63 (1H, td, J = 12,30, 6,15 Hz), 4,06-4,03 (1H, m), 3,95 (1H, s), 3,90 (1H, dd, J = 11,08, 2,52 Hz), 3,70-3,64 (1H, m), 3,38 (2H, dt, J = 6,38, 1,51 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 10,74, 8,73 Hz), 2,68-2,58 (0H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,04 Hz), 0,48 (3H, d, J = 6,88 Hz).

Etapa 3

El Compuesto 9 (190 mg, 0,415 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y agua (0,75 ml). A la disolución se añadieron peryodato de sodio (266 mg, 1,246 mmoles) y tetróxido de osmio al 10% (106 mg, 0,042 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró usando Celite, y el filtrado se concentró a vacío. A la mezcla se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,60 (1H, s), 7,83 (2H, t, J = 4,39 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,06 Hz), 7,05-6,94 (4H, m), 5,37 (1H, d, J = 4,67 Hz), 4,69-4,62 (2H, m), 4,09 (1H, dd, J = 16,48, 12,64 Hz), 3,91 (1H, dd, J = 8,10, 5,63 Hz), 3,69 (2H, dt, J = 15,20, 6,52 Hz), 3,23 (1H, t, J = 10,03 Hz), 2,66 (1H, d, J = 18,95 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,04 Hz), 0,50 (3H, d, J = 6,87 Hz).

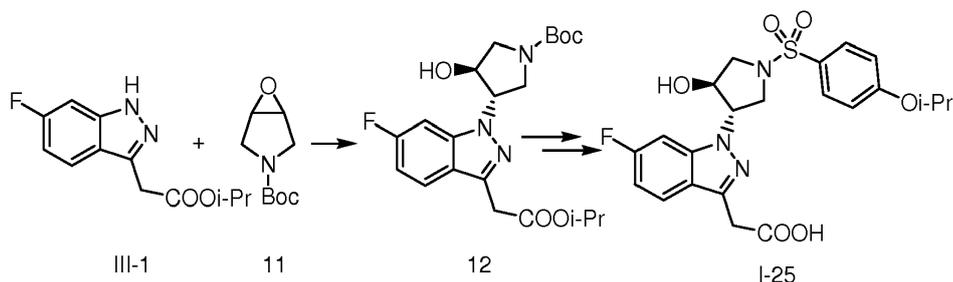
Etapa 4

El Compuesto 10 (190 mg, 0,415 mmoles) se disolvió en terc-butanol (2 ml) y agua (1 ml). A la disolución se añadieron dihidrogenofosfato de sodio (50 mg, 0,416 mmoles), 2-metilbuteno (0,286 ml, 2,7 mmoles), y clorito de sodio (132 mg, 1,455 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 1-59 (87,6 mg, rendimiento 44%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,82 (2H, d, J = 8,24 Hz), 7,37 (1H, s), 6,98 (4H, d, J = 8,54 Hz), 5,35 (1H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,72 Hz), 4,13-4,01 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 11,13 Hz), 3,71 (2H, s), 3,65 (1H, t, J = 8,08 Hz), 3,22 (1H, t, J = 9,30 Hz), 2,63 (1H, s), 1,38 (6H, d, J = 5,64 Hz), 0,48 (3H, d, J = 6,25 Hz).

Ejemplo 4

[Fórmula Química 101]



Etapa 1

Se suspendió hidruro de sodio al 60% (27,9 mg, 0,698 mmoles) en DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la suspensión se añadió una disolución del Compuesto III-1 (150 mg, 0,635 mmoles) en DMF (1 ml), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió Compuesto 11 (129 mg, 0,698 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 60°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la mezcla. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 12 (41 mg, rendimiento 15%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,36, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422$.

Etapa 2 y después de la Etapa 2

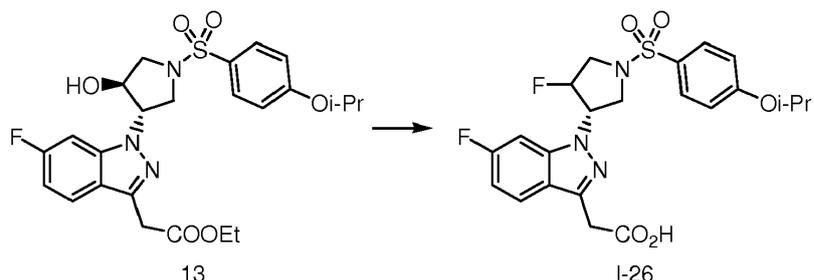
El Compuesto I-25 se obtuvo de manera similar las descritas en las Etapas 3 a 5 en el Ejemplo 1.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 12,8, 4,6 Hz), 5,69-5,58 (1H, m), 5,01-4,91 (1H, m), 4,80-4,67 (1H, m), 4,38-4,25 (1H, m), 3,84-3,69 (1H, m), 3,76 (2H, s), 3,55 (1H, dd, J = 10,3, 6,0 Hz), 3,49-3,40 (1H, m), 3,11 (1H, dd, J = 10,2, 5,0 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,92, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478$.

Ejemplo 5

[Fórmula Química 102]



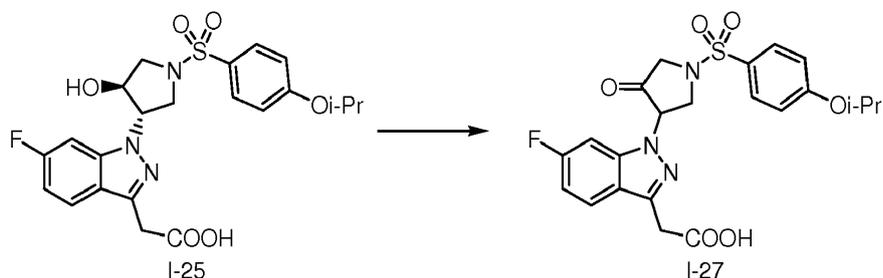
5 A una disolución del Compuesto 13 (90 mg, 0,178 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió DAST (35 μ l, 0,267 mmoles) gota a gota a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido (22 mg) se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-26 (11 mg, 2 etapas, rendimiento 14%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,0, 4,8 Hz), 7,02-6,89 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,33 (1H, dd, J = 52,4, 2,5 Hz), 5,09-4,95 (1H, m), 4,70-4,58 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 10,7, 7,7 Hz), 3,86 (2H, s), 3,82 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,75-3,62 (2H, m), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 2,16, [M+H]⁺ = 480.

15 Ejemplo 6

[Fórmula Química 103]



20 A una disolución del Compuesto I-25 (23 mg, 0,048 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (30,6 mg, 0,072 mmoles) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 1 mol/l de tiosulfato de sodio acuoso y 1 mol/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto I-27 (18 mg, rendimiento 80%).

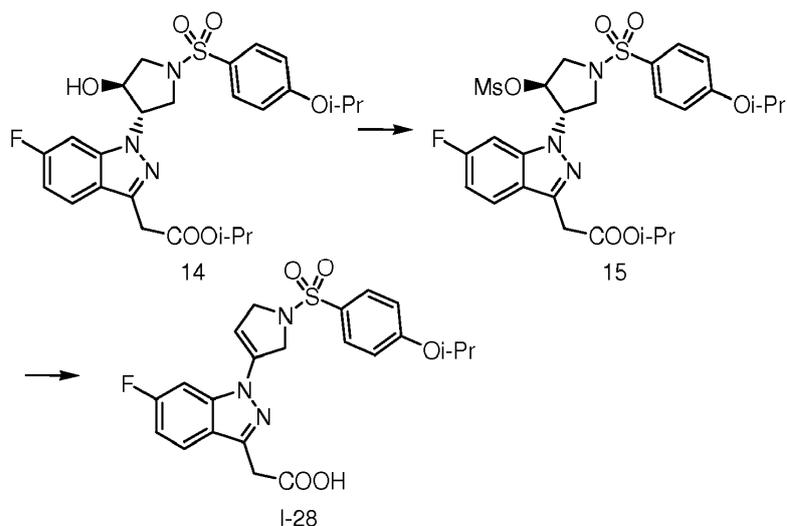
25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,79 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,9, 5,0Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,7Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,1Hz), 5,13 (1H, t, J = 9,2Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,5Hz), 4,10 (2H, d, J = 17,6Hz), 3,94 (2H, d, J = 1,2Hz), 3,73 (1H, t, J = 10,2Hz), 3,56 (1H, d, J = 18,0Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,0Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 2,07, [M+H]⁺ = 476.

Ejemplo 7

30

[Fórmula Química 104]



Etapa 1

5 A una disolución de Intermedio 14 (25 mg, 0,048 mmoles), que es un intermedio del método de síntesis del Compuesto I-25 descrito en el Ejemplo 4, en diclorometano (2 ml) se añadieron trietilamina (13 μ l, 0,096 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (5,6 μ l, 0,072 mmoles) por turnos con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se usó en la Etapa 2 sin purificación.

Etapa 2

10 Al residuo resultante se añadió 1 mol/l de metóxido de sodio (0,481 ml, 0,481 mmoles) a temperatura ambiente. Después de que el residuo se disolvió, la mezcla se agitó durante 2 horas a 60°C. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió a la mezcla 1 mol/l de ácido clorhídrico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-28 (8,7 mg, rendimiento 39%).

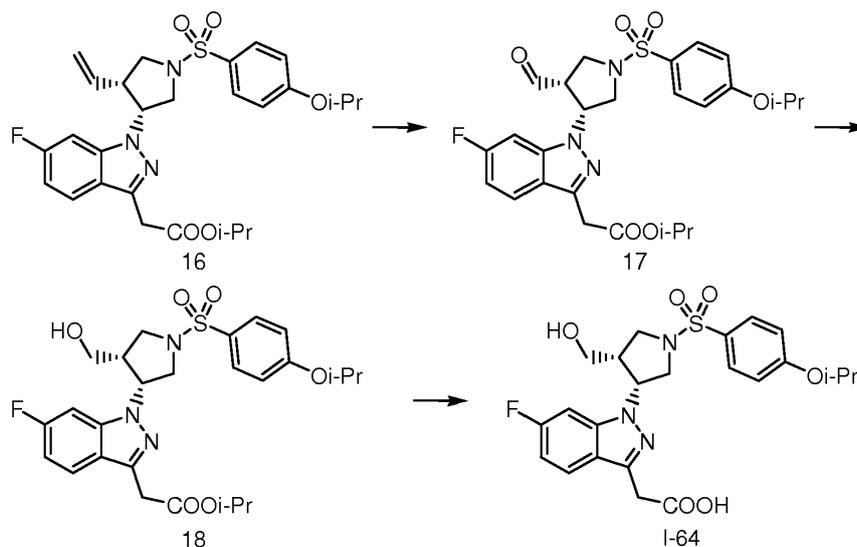
15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 7,94-7,61 (4H, m), 7,26-7,04 (3H, m), 6,10-5,99 (1H, m), 4,78-4,51 (3H, m), 4,36-4,21 (2H, m), 4,03-3,88 (2H, m), 1,31-1,20 (6H, m).

LC/MS (Condición B) RT = 2,19, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$.

Ejemplo 8

20

[Fórmula Química 105]



Etapa 1

El Intermedio 16 (290 mg, 0,548 mmoles), que es un intermedio del método de síntesis del Compuesto I-38, se disolvió en acetonitrilo (3 ml). A la disolución se añadió una disolución de peryodato de sodio (351 mg, 1,643 mmoles) en agua (3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió a la mezcla tetróxido de osmio al 10% (139 mg, 0,055 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas. La mezcla se dejó reposar durante 1 día. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml), el insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El Compuesto 17 obtenido (280 mg) se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 2

El Compuesto 17 obtenido (200 mg) se disolvió en THF (4 ml). A la disolución se añadió borohidruro de sodio (14,2 mg, 0,376 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, y se dejó reposar toda la noche. A la mezcla se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 18 (74 mg).

LC/MS (Condición B) RT = 2,44, $[M+H]^+ = 534$.

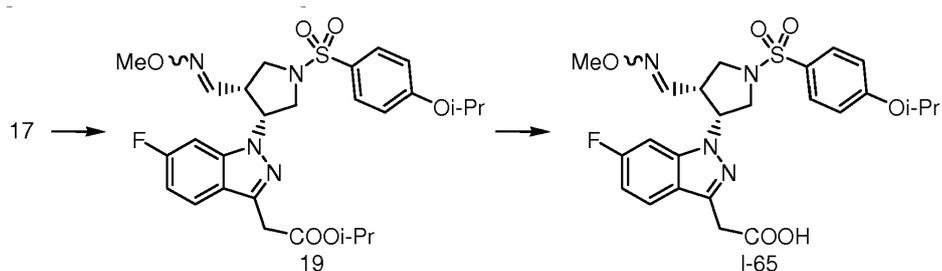
Etapa 3

El compuesto 18 obtenido se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-64.

LC/MS (Condición B) RT = 1,93, $[M+H]^+ = 492$.

Ejemplo 9

[Fórmula Química 106]



Etapa 1

El Compuesto 17 (80 mg) se disolvió en etanol (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno. A la disolución se añadieron hidrócloruro de metanolamina (15,1 mg, 0,181 mmoles) y acetato de sodio (14,8 mg, 0,181 mmoles) a temperatura ambiente. Después de que la mezcla se agitó durante 10 horas a temperatura ambiente, la mezcla se dejó reposar toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 19 (34 mg).

LC/MS (Condición B) RT = 2,70, [M+H]⁺ = 561.

10 Etapa 2

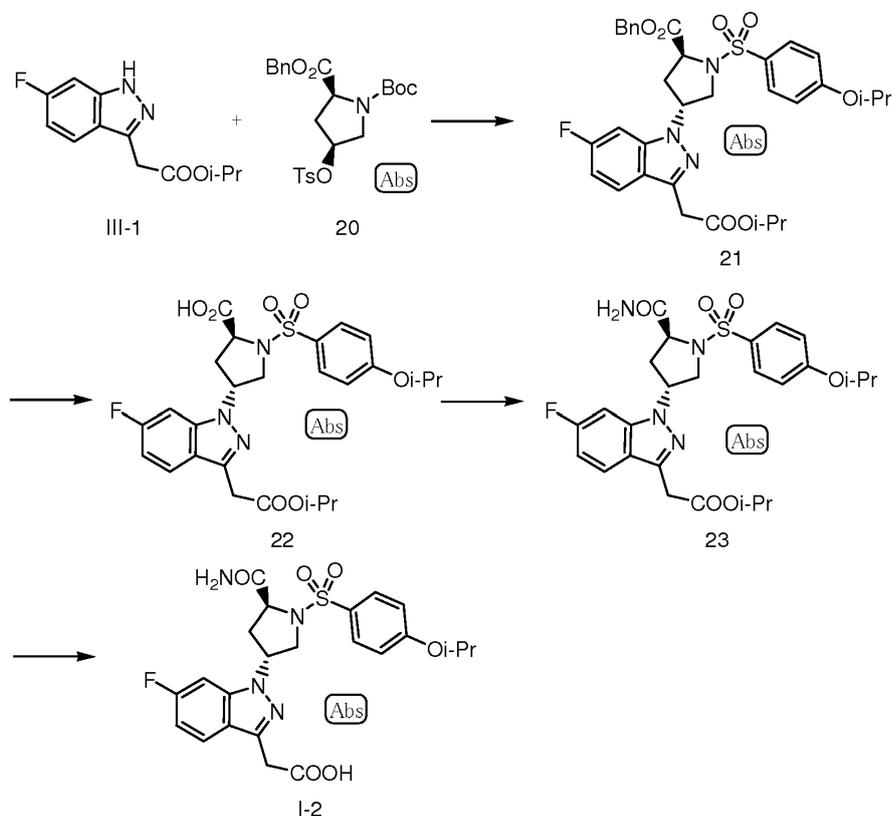
El Compuesto 19 se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-65.

LC/MS (Condición B) RT = 2,20, [M+H]⁺ = 519.

Ejemplo 10

15

[Fórmula Química 107]



Etapa 1

El Compuesto 20, que se sintetizó de manera similar a como se describe en Tetrahedron, 1996, vol. 52, n° 47, p. 15017-15030, se hizo reaccionar con el Compuesto III-1 de manera similar a la descrita en el método general en la memoria descriptiva para dar el Compuesto 21.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,67 (2H, d, J = 7,58 Hz), 7,61-7,54 (1H, m), 7,45-7,33 (5H, m), 6,93-6,79 (4H, m), 5,28 (1H, d, J = 12,13 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,13 Hz), 5,13-4,96 (2H, m), 4,66-4,54 (2H, m), 4,00-3,92 (1H, m), 3,78-3,66 (3H, m), 2,95-2,84 (1H, m), 2,44-2,35 (1H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,06 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,06 Hz).

Etapa 2

El Compuesto 21 (120 mg, 0,188 mmoles) se disolvió en etanol (2 ml). A la disolución se añadió Pd-carbono (12 mg)

en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 4 horas. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la mezcla se filtró usando Celite. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto 22 (102,7 mg, rendimiento 100%).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,67 (2H, d, $J = 8,08$ Hz), 7,56-7,49 (1H, m), 7,11-7,04 (1H, m), 6,88-6,76 (3H, m), 5,27-5,18 (1H, m), 5,06-4,95 (1H, m), 4,64-4,52 (2H, m), 4,17-4,02 (1H, m), 3,72 (2H, s), 3,67-3,60 (1H, m), 2,92-2,79 (1H, m), 2,72-2,62 (1H, m), 1,34 (6H, d, $J = 6,06$ Hz), 1,20 (6H, d, $J = 6,06$ Hz).

Etapa 3

- 10 El Compuesto 22 (35 mg, 0,064 mmoles) se disolvió en DMF (1 ml). A la disolución se añadieron diisopropiletilamina (0,056 ml, 0,320 mmoles), HATU (36,5 mg, 0,096 mmoles), y cloruro de amonio (5,1 mg, 0,096 mmoles), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 23 (29 mg, rendimiento 83%).

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,72 (2H, d, $J = 8,59$ Hz), 7,62-7,56 (1H, m), 7,01 (1H, s a), 6,95-6,87 (4H, m), 5,68-5,62 (1H, m), 5,08-4,96 (2H, m), 4,69-4,59 (1H, m), 4,38 (1H, d, $J = 6,06$ Hz), 4,01-3,92 (1H, m), 3,80-3,73 (3H, m), 2,70-2,62 (1H, m), 2,57-2,46 (1H, m), 1,43-1,36 (6H, m), 1,23 (6H, d, $J = 6,06$ Hz).

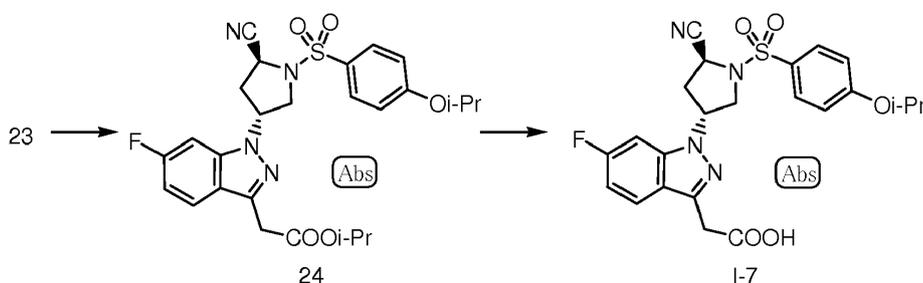
Etapa 4

- 20 El Compuesto 23 se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva para dar el Compuesto I-2.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 7,68-7,52 (4H, m), 7,42 (1H, d, $J = 10,61$ Hz), 7,26-7,21 (1H, m a), 7,02-6,93 (1H, m a), 6,89 (2H, d, $J = 8,08$ Hz), 5,30-5,22 (1H, m), 4,73-4,61 (1H, m), 4,37-4,29 (1H, m), 3,98-3,89 (1H, m), 3,72-3,15 (3H, m), 2,69-2,14 (2H, m), 1,33-1,19 (6H, m).

Ejemplo 11

- 25 [Fórmula Química 108]



Etapa 1

- 30 El Compuesto 23 (26 mg, 0,048 mmoles) se disolvió en THF (1 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,021 ml, 0,155 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (0,011 ml, 0,077 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Posteriormente, se añadieron a la mezcla trietilamina (0,021 ml, 0,155 mmoles) y anhídrido trifluoroacético (0,011 ml, 0,077 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 24 (19 mg, rendimiento 76%).

- 35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,69 (2H, d, $J = 8,59$ Hz), 7,65-7,58 (1H, m), 6,99-6,90 (2H, m), 6,85 (2H, d, $J = 8,59$ Hz), 5,16-4,99 (2H, m), 4,94-4,88 (1H, m), 4,65-4,56 (1H, m), 3,88-3,71 (4H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 2,74-2,65 (1H, m), 1,38 (6H, d, $J = 4,55$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,06$ Hz).

Etapa 2

- 40 A una disolución del Compuesto 24 (18 mg, 0,035 mmoles) en THF se añadieron 0,1 moles/l de hidróxido de litio acuoso (0,348 ml, 0,035 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron 0,1 moles/l de hidróxido de litio acuoso (0,174 ml, 0,017 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante

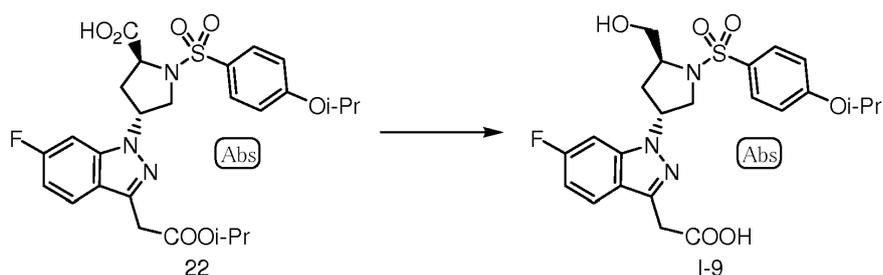
1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron a la mezcla 0,1 moles/l de hidróxido de litio acuoso (0,384 ml, 0,035 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas y se dejó reposar toda la noche. A la mezcla se añadieron agua y ácido cítrico acuoso al 10%, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-7 (12 mg, rendimiento 71%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 7,89-7,54 (4H, m), 7,20-6,92 (3H, m), 5,49-5,41 (1H, m), 5,06-4,99 (1H, m), 4,76-4,64 (1H, m), 3,96-3,61 (4H, m), 2,89-2,72 (2H, m), 1,31 (6H, d, J = 5,56 Hz).

Ejemplo 12

10

[Fórmula Química 109]



15

20

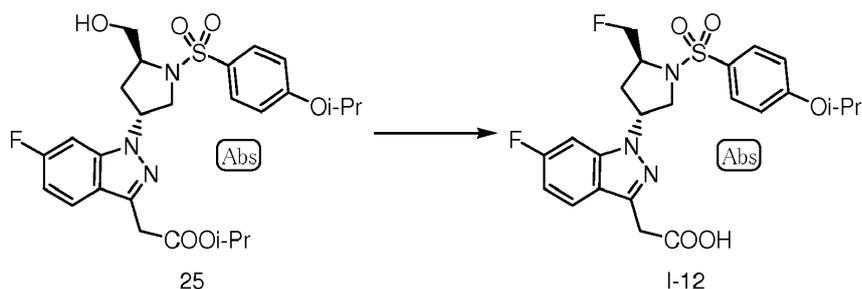
Una disolución del Compuesto 22 (21 mg, 0,038 mmoles) en diclorometano (1 ml) se enfrió hasta -10°C . A la disolución se añadieron trietilamina (6,4 μl , 0,046 mmoles) y clorocarbonato de etilo (4,0 μl , 0,042 mmoles), y la mezcla se agitó durante 35 minutos. Posteriormente, se añadieron a la mezcla bromuro de tetrabutilamonio (1,2 mg, 3,8 μmoles) y borohidruro de sodio (3,2 mg, 0,084 mmoles), y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 35 minutos a -5°C . A la mezcla se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (0,070 ml), agua, y acetato de etilo, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -5°C . La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva para dar el Compuesto I-9 (14 mg, rendimiento 75%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,61-7,51 (3H, m), 6,96-6,88 (2H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,59 Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 4,63-4,54 (1H, m), 4,07-3,91 (3H, m), 3,82-3,66 (4H, m), 3,52-3,44 (1H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 1,40-1,34 (6H, m).

Ejemplo 13

25

[Fórmula Química 110]



30

35

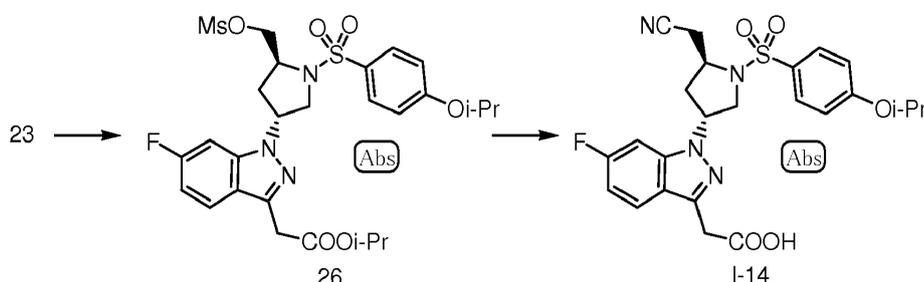
El Intermedio 25 (25 mg, 0,047 mmoles), que es un intermedio del método de síntesis del Compuesto I-9, se disolvió en diclorometano (1 ml). A la disolución se añadió DAST (6,2 μl , 0,047 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió DAST (6,2 μl , 0,047 mmoles), y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. La mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se dejó reposar toda la noche. A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva para dar el Compuesto I-12 (16 mg, rendimiento 74%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,74-7,57 (3H, m), 7,06-6,89 (4H, m), 5,14-4,91 (1H, m), 4,82-4,70 (1H, m), 4,69-4,57 (1H, m),

4,26-4,15 (1H, m), 4,02-3,92 (3H, m), 2,91-2,61 (2H, m), 2,50-2,22 (2H, m), 1,38 (6H, d, J = 5,56 Hz).

Ejemplo 14

[Fórmula Química 111]



5 Etapa 1

El Compuesto 23 (44 mg, 0,082 mmoles) se disolvió en diclorometano (1 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,017 ml, 0,123 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (7,6 μ l, 0,098 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora.

10 A la mezcla se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El compuesto 26 obtenido se usó en la etapa siguiente sin purificación.

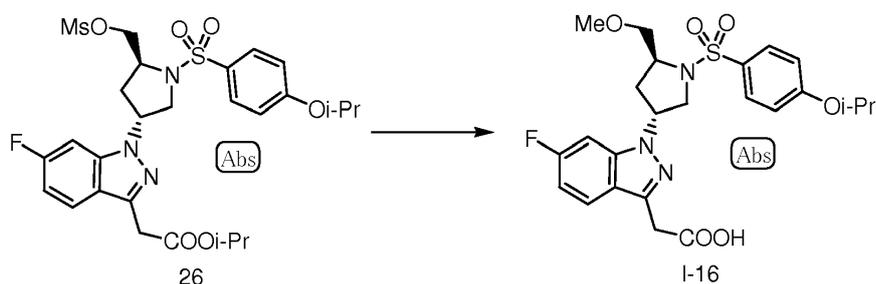
Etapa 2

15 El Compuesto 26 se disolvió en DMSO (1,5 ml). A la disolución se añadió cianuro de sodio (12 mg, 0,240 mmoles), y la mezcla se calentó a 90°C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se dejó reposar toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, y se añadió agua a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva para dar el Compuesto I-14 (9,4 mg, rendimiento 23%).

20 LC/MS (Condición B) RT = 2,04, [M+H]⁺ = 501.

Ejemplo 15

[Fórmula Química 112]



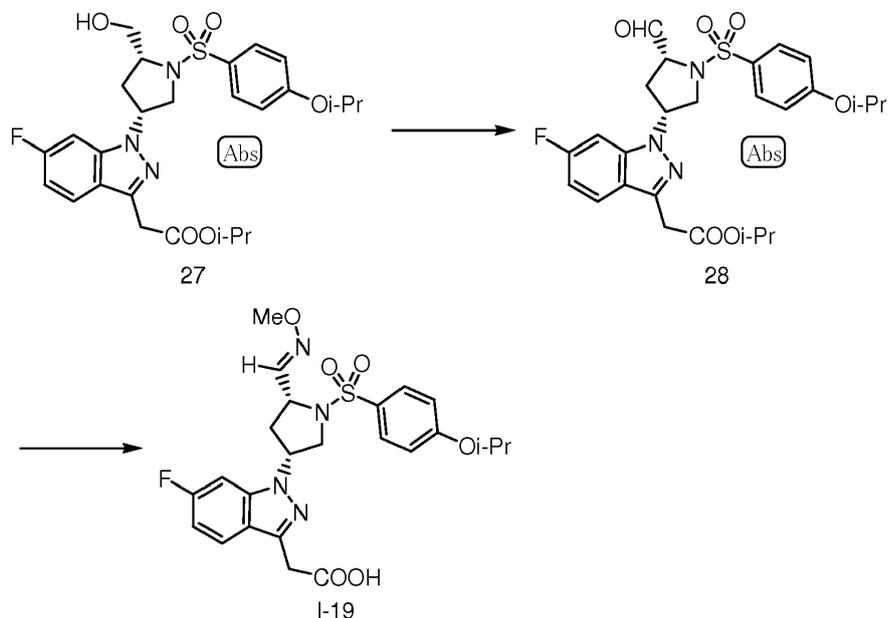
25 El Compuesto 26 (0,058 mmoles) se disolvió en metanol (1 ml). A la disolución se añadieron 1,02 moles/l de metóxido de sodio en metanol (0,285 ml, 0,291 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción 1,02 moles/l de metóxido de sodio en metanol (0,571 ml, 0,583 mmoles). Posteriormente, la mezcla se agitó durante 2,5 horas a reflujo. Después de que la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla agua y 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-16 (14 mg, rendimiento 47%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ : 7,67 (2H, d, J = 8,08 Hz), 7,61-7,52 (1H, m), 6,96-6,81 (4H, m), 5,18-5,07 (1H, m), 4,66-4,55 (1H,

m), 4,16-3,99 (1H, m), 3,92-3,83 (3H, m), 3,73-3,56 (3H, m), 3,44 (3H, s), 2,58-2,46 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 1,38-1,34 (6H, m).

Ejemplo 16

[Fórmula Química 113]



5

Etapa 1

El Intermedio 27 (20 mg, 0,038 mmoles), que es un intermedio del método de síntesis del Compuesto I-11, se disolvió en diclorometano (1 ml). A la disolución se añadió peryodinano de Dess-Martin (24 mg, 0,057 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (24 mg, 0,057 mmoles) a la mezcla, y se agitó durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar toda la noche. A la mezcla se añadieron tiosulfato de sodio acuoso al 6% y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 28 (16 mg, rendimiento 79%).

15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,83 (1H, s), 7,80 (2H, d, $J = 8,08$ Hz), 7,70-7,61 (1H, m), 7,06-6,81 (4H, m), 5,09-4,98 (1H, m), 4,84-4,75 (1H, m), 4,73-4,60 (1H, m), 4,09-4,01 (1H, m), 3,90-3,84 (3H, m a), 3,69-3,61 (1H, m), 2,81-2,70 (1H, m), 2,50-2,39 (1H, m), 1,40 (6H, d, $J = 5,56$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,06$ Hz).

Etapa 2

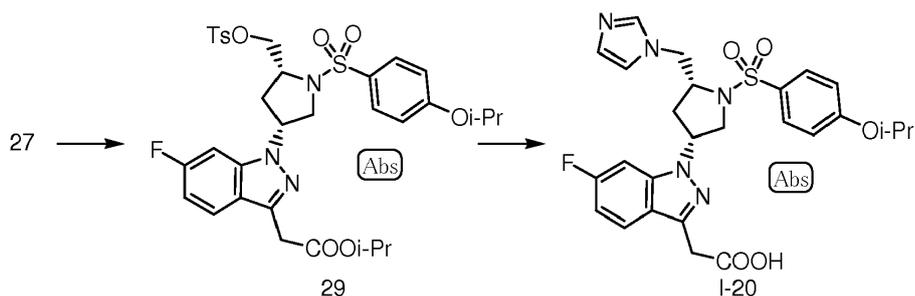
El Compuesto 28 (16 mg, 0,030 mmoles) se disolvió en etanol (1 ml). A la disolución se añadió hidrocloreto de metanolamina (3 mg, 0,036 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dejó reposar toda la noche. A la mezcla se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva para dar el Compuesto I-19 (13 mg, rendimiento 87%).

25

LC/MS (Condición B) RT = 2,24, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519$.

Ejemplo 17

[Fórmula Química 114]



Etapa 1

El Compuesto 27 (32 mg, 0,060 mmoles) se disolvió en diclorometano (1 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (0,013 ml, 0,091 mmoles) y cloruro de p-toluenosulfonilo (15 mg, 0,078 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron a la mezcla trietilamina (0,013 ml, 0,091 mmoles) y cloruro de p-toluenosulfonilo (15 mg, 0,078 mmoles), y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 55 minutos adicionales. Se añadió a la mezcla DMAP (0,7 mg, 6,0 μ mol), y la mezcla resultante se agitó durante 9 horas adicionales. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 29 (20 mg, rendimiento 48%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,86, $[M+H]^+$ = 688.

Etapa 2

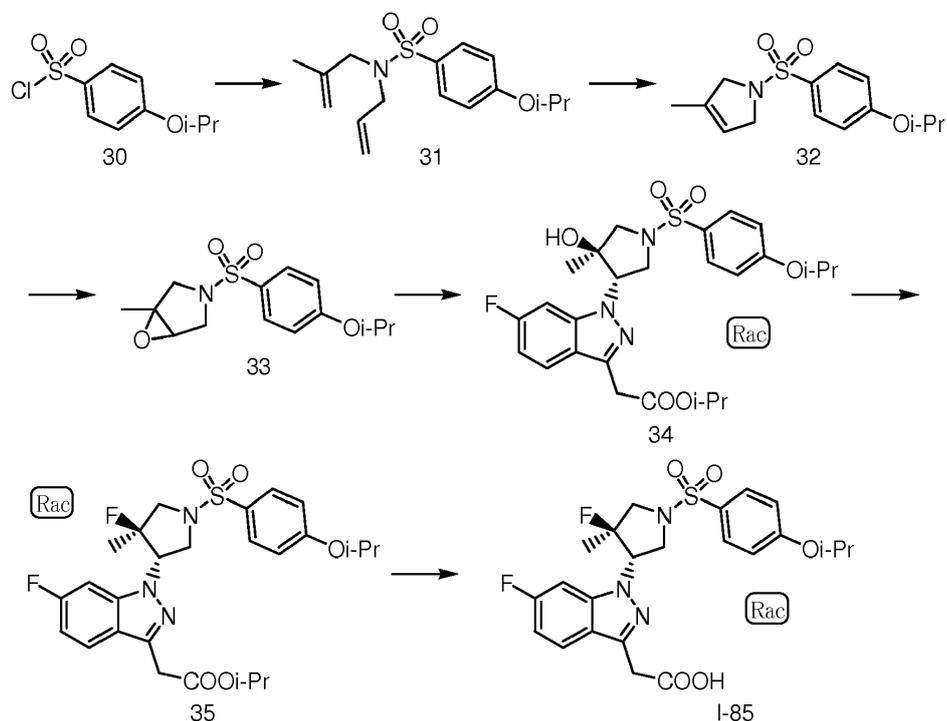
Se disolvió imidazol (2,8 mg, 0,041 mmoles) en DMF (1 ml). A la disolución se añadió hidruro de sodio (1,7 mg, 0,041 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una disolución del Compuesto 29 (19 mg, 0,028 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió gota a gota a la mezcla, y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 60°C. Después de que la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla agua y amoníaco acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo). El compuesto obtenido se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva para dar el Compuesto I-20 (5,5 mg, rendimiento 25%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,51, $[M+H]^+$ = 542.

Ejemplo 18

25

[Fórmula Química 115]



Etapa 1

5 A una disolución de allamina (3,35 ml, 44,7 mmoles) en diclorometano (50 ml) se añadió Compuesto 30 (5,0 g, 21,3 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido, agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío para dar un aceite (6,22 g). A una disolución del aceite obtenido (2,4 g) en DMF (20 ml) se añadieron carbonato de cesio (4,59 g, 14,1 mmoles) y 3-bromo-2-metil-1-propeno (1,14 ml, 11,28 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico con enfriamiento con hielo, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 31 (2,81 g, rendimiento 20%) como un aceite incoloro.

Etapa 2

15 A una disolución del compuesto 31 obtenido (3,8 g, 12,3 mmoles) en diclorometano (120 ml) se añadió (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(tri-ciclohexilfosfina)rutenio (313 mg, 0,368 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró usando una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 32 (3,01 g, rendimiento 87%) como un sólido blanco.

Etapa 3

20 A una disolución del Compuesto 32 (0,85 g, 3,02 mmoles) en diclorometano (8,5 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (1,49 g, 6,04 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa extraída se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 33 (608 mg, rendimiento 68%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,36 (6H, d, $J = 6,03$ Hz), 1,45 (3H, s), 3,25 (1H, d, $J = 11,75$ Hz), 3,35-3,40 (2H, m), 3,55 (2H, d, $J = 11,75$ Hz), 3,65 (2H, d, $J = 11,75$ Hz), 4,62 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 7,66-7,71 (2H, m).

Etapa 4

30 Una suspensión del Compuesto 33 (230 mg, 0,773 mmoles), Compuesto III-1 (219 mg, 0,927 mmoles), y carbonato de cesio (605 mg, 1,856 mmoles) en DMA (2 ml) se agitó durante 5 horas a 120°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa extraída se lavó con agua y

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto 34 (183 mg, rendimiento 44%) como un amorfo marrón pálido.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (6H, dd, $J = 6,32, 3,85$ Hz), 1,40 (6H, dd, $J = 6,04, 1,65$ Hz), 1,54 (3H, s), 2,34 (1H, s a), 3,51 (2H, dd, $J = 22,25, 10,44$ Hz), 3,65 (2H, dd, $J = 23,00, 16,00$ Hz), 3,89 (1H, dd, $J = 11,12, 3,71$ Hz), 4,17 (1H, dd, $J = 10,99, 7,97$ Hz), 4,63-4,78 (2H, m), 4,97-5,05 (1H, m), 6,90 (1H, td, $J = 8,93, 2,11$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 9,06$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J = 9,20, 1,79$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 8,93, 5,08$ Hz), 7,82-7,87 (2H, m).

Etapa 5

- 10 A una disolución del Compuesto 34 (50 mg, 0,094 mmoles) en diclorometano (1 ml) se añadió DAST (30 mg, 0,19 mmoles) con enfriamiento con hielo. Después de que la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio acuoso a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano, y la capa extraída se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para dar el Compuesto 35 (37 mg, rendimiento 73%) como un aceite incoloro.

- 15 LC/MS (Condición C) RT = 2,63, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 536$.

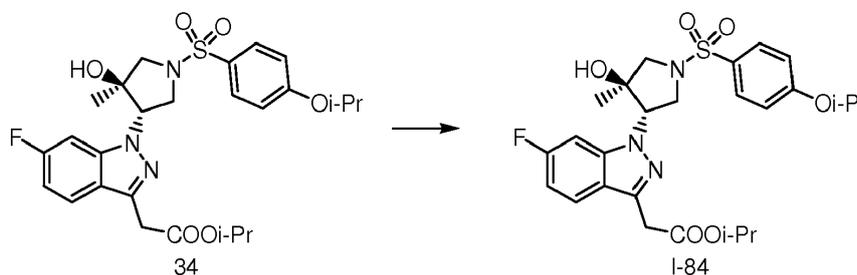
Etapa 6

- 20 A una disolución del Compuesto 35 (37 mg, 0,069 mmoles) en THF-metanol (1:1,2 ml) se añadieron 4 moles/l de hidróxido de litio acuoso (69 μl , 0,28 mmoles). Después de que la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla ácido clorhídrico diluido. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La capa extraída se concentró a vacío para dar el Compuesto I-85 (32,8 mg, rendimiento 96%) como un amorfo marrón pálido.

LC/MS (Condición C) RT = 2,15, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494$.

Ejemplo 19

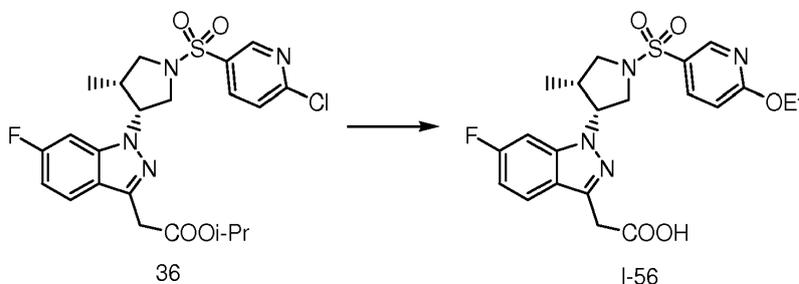
[Fórmula Química 116]



- 25 El Compuesto 34 se hidrolizó mediante el método descrito en los procedimientos sintéticos generales en la presente memoria descriptiva para dar el Compuesto I-84.

Ejemplo 20

[Fórmula Química 117]



- 30 El Compuesto 36 se sintetizó mediante el método descrito en el método general en la memoria descriptiva usando Compuesto III-1 como un material de partida. Se disolvieron Compuesto 36 (50 mg, 0,10 mmoles) y carbonato de cesio (99 mg, 0,30 mmoles) en etanol (2 ml), y la disolución se agitó durante 5 horas a reflujo. A la mezcla de reacción se añadieron agua y 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de

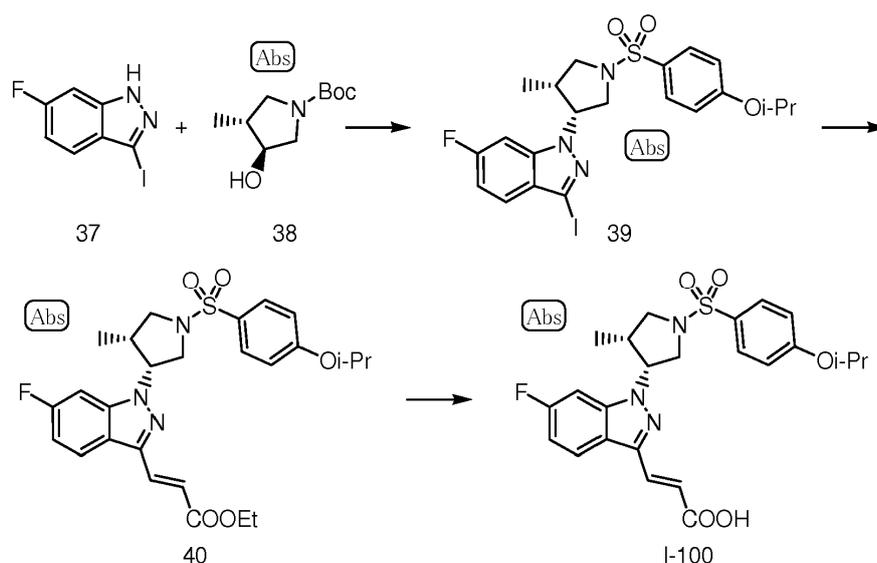
etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo. La disolución se filtró y se concentró para dar el Compuesto I-56 (31 mg, rendimiento 66,4%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 12,45 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 2,01$ Hz), 8,11 (1H, dd, $J = 8,73, 1,34$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 8,64, 5,29$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 9,57$ Hz), 6,94-7,01 (2H, m), 5,31 (1H, t, $J = 6,63$ Hz), 4,43 (2H, c, $J = 7,05$ Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 11,58, 7,05$ Hz), 3,48-3,65 (4H, m), 3,13 (1H, t, $J = 9,90$ Hz), 2,54-2,62 (1H, m), 1,38 (3H, t, $J = 6,97$ Hz), 0,32 (3H, d, $J = 6,55$ Hz).

LC/MS (Condición A) RT = 1,99, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463$.

Ejemplo 21

[Fórmula Química 118]



10

Etapas 1

El Compuesto 38 se sintetizó de manera similar a como se describe en el documento WO2004/112793. El Compuesto 38 (405 mg, 2,01 mmoles) se disolvió en piridina (4 ml). A la disolución se añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (460 mg, 2,42 mmoles) y cantidad catalítica de DMAP, y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/ acetato de etilo = 80/20) para dar un derivado de sulfonilo como un aceite incoloro.

15

Se disolvió Compuesto 37 comercialmente disponible (164 mg, 0,63 mmoles) en DMF (6 ml). A la disolución se añadieron el derivado de sulfonilo obtenido (340 mg, 0,75 mmoles) y carbonato de cesio (611 mg, 1,87 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 80/20) para dar el Compuesto 39 (292 mg, rendimiento 86%) como un aceite incoloro.

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,86-7,82 (2H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,7, 5,1$ Hz), 7,04-6,92 (4H, m), 4,94 (1H, td, $J = 6,9, 2,7$ Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,13-4,04 (1H, m), 3,82 (1H, dd, $J = 11,3, 2,7$ Hz), 3,71 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 3,26 (1H, t, $J = 9,9$ Hz), 2,74-2,64 (1H, m), 1,40 (6H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,50 (3H, d, $J = 6,9$ Hz).

25

Etapas 2

Se disolvió (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)acrilato de etilo (182 mg, 0,81 mmoles) en DME (4 ml) y etanol (1,5 ml). A la disolución se añadieron Compuesto 39 (292 mg, 0,54 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21,9 mg, 0,027 mmoles), y 2 moles/l de carbonato de sodio acuoso (0,81 ml, 1,61 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 75/25) para dar el Compuesto 40 (246 mg, rendimiento 89%) como un aceite incoloro.

30

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,87-7,79 (3H, m), 7,67 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 7,05-6,97 (4H, m), 6,56 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 5,03-4,92 (1H, m), 4,98 (1H, td, $J = 7,1, 3,0$ Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,32 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (1H, dd, $J = 11,3, 7,5$ Hz), 3,83-3,72 (2H, m), 3,37 (1H, t, $J = 9,8$ Hz), 2,78-2,66 (1H, m), 1,43-1,34 (9H, m), 0,51 (3H, d, $J = 6,9$ Hz).

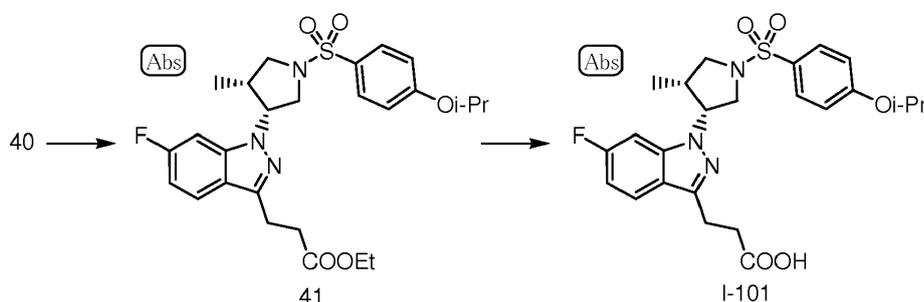
Etapa 3

- 5 El Compuesto I-100 se sintetizó a partir del Compuesto 40 de manera similar a como se describe en los procedimientos sintéticos generales en la presente memoria descriptiva.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,09 (1H, dd, $J = 8,9, 5,1$ Hz), 7,78 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 9,8, 2,0$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 7,15-7,09 (3H, m), 6,57 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 5,47-5,40 (1H, m), 4,80-4,70 (1H, m), 3,92-3,86 (1H, m), 3,65-3,59 (2H, m), 3,28-3,19 (1H, m), 2,63-2,51 (1H, m), 1,30 (6H, dd, $J = 7,6, 6,2$ Hz), 0,36 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

Ejemplo 22

[Fórmula Química 119]



Etapa 1

- 15 El Compuesto 40 (70 mg, 0,14 mmoles) se disolvió en THF (1,5 ml) y etanol (1,5 ml). A la disolución se añadió Pd-carbono (14 mg), y la mezcla se agitó toda la noche en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Tras terminar la reacción, el insoluble se eliminó mediante filtración usando Celite. El filtrado se concentró a vacío para dar el Compuesto 41. El Compuesto 41 se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

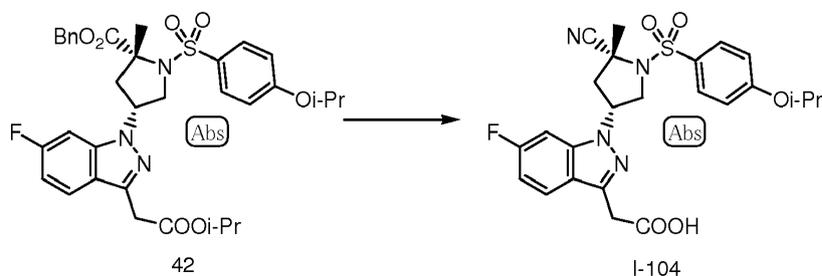
Etapa 2

- 20 El Compuesto I-101 se sintetizó a partir de la hidrólisis del Compuesto 41 de manera similar a como se describe en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 7,78-7,71 (3H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 10,2, 2,0$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,94 (1H, td, $J = 9,0, 1,8$ Hz), 5,30-5,25 (1H, m), 4,79-4,71 (1H, m), 3,89-3,83 (1H, m), 3,62-3,52 (2H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,88-2,78 (1H, m), 2,54-2,40 (1H, m), 1,32 (6H, dd, $J = 6,0, 3,4$ Hz), 0,29 (3H, d, $J = 6,6$ Hz).

- 25 **Ejemplo 23**

[Fórmula Química 120]



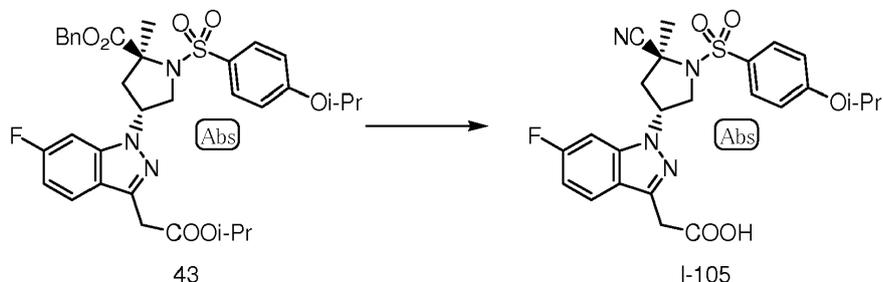
- 30 El Compuesto 42 (15,5 mg, 0,024 mmoles), que se sintetizó a partir del Compuesto III-1 y del Compuesto XI-11 de manera similar a como se describe en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva, se sometió, en secuencia, a las mismas reacciones descritas en las Etapas 2 y 3 del Ejemplo 10 y del Ejemplo 11 para dar el Compuesto I-104 (2,8 mg, 6 etapas, rendimiento 26%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,83 (2H, d, $J = 8,85$ Hz), 7,62-7,51 (1H, m), 6,92 (5H, d, $J = 8,85$ Hz), 5,11-4,99 (1H, m), 4,67-

4,57 (1H, m), 4,06-3,96 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,69-3,57 (1H, m), 3,28-3,15 (1H, m), 2,64-2,52 (1H, m), 2,01 (3H, s), 1,36 (6H, dd, J = 6,10, 1,53 Hz).

Ejemplo 24

[Fórmula Química 121]



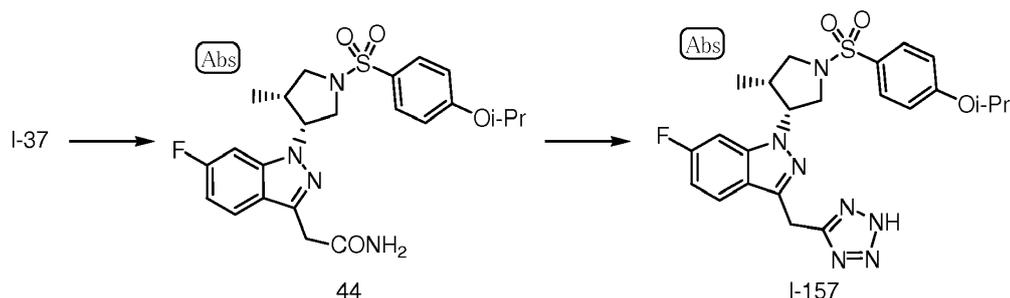
5

El Compuesto 43, que se sintetizó a partir del Compuesto III-1 y del Compuesto IV-6 de manera similar a como se describe en los procedimientos sintéticos generales en la memoria descriptiva, se sometió a la misma reacción descrita en el Ejemplo 23 para dar el Compuesto I-105 (7,5 mg, 7 etapas, rendimiento 8,1%).

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,84 (2H, d, J = 9,06 Hz), 7,66-7,59 (1H, m), 7,03-6,89 (4H, m), 5,12-5,04 (1H, m), 4,69-4,60 (1H, m), 3,96 (2H, s a), 3,88-3,82 (2H, m), 2,92-2,84 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,38 (6H, d, J = 6,04 Hz).

Ejemplo 25

[Fórmula Química 122]



Etapas 1

15 A una disolución del Compuesto I-37 (120 mg, 0,25 mmoles) en DMF (2 ml) se añadieron cloruro de amonio (20,3 mg, 0,38 mmoles), trietilamina (52 μl , 0,38 mmoles), EDC (53 mg, 0,28 mmoles), HOBT (43 mg, 0,28 mmoles), y cantidad catalítica de DMAP con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido obtenido se lavó bien con agua para dar el Compuesto 44 (120 mg, rendimiento 100%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,85-7,81 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,02-6,90 (4H, m), 6,34 (1H, s a), 5,44 (1H, s a), 4,95-4,89 (1H, m), 4,72-4,63 (1H, m), 4,01-3,96 (1H, m), 3,90-3,85 (1H, m), 3,74-3,64 (3H, m), 3,27 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,68-2,62 (1H, m), 1,42-1,38 (6H, m), 0,51 (3H, d, J = 6,8 Hz).

Etapas 2

25 A una disolución del Compuesto 44 (117 mg, 0,25 mmoles) en diclorometano (2 ml) y piridina (0,2 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (84 μl , 0,60 mmoles), y la mezcla se agitó durante 7 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

30 A una disolución del compuesto obtenido (93 mg, 0,20 mmoles) en DMF (2 ml) se añadieron azida sódica (66 mg, 1,02 mmoles) e hidrocloreto de trietilamina (140 mg, 1,02 mmoles), y la mezcla se agitó durante 8 horas a 110°C. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol)

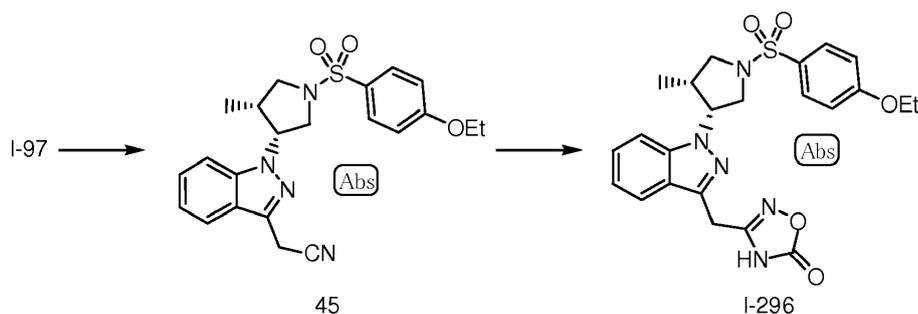
para dar el Compuesto I-157 (42 mg, rendimiento 42%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 7,77 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,58-7,49 (2H, m), 7,10 (2H, d, $J = 8,9$ Hz), 6,97 (1H, td, $J = 9,1, 2,1$ Hz), 5,33-5,29 (1H, m), 4,74-4,65 (1H, m), 4,40 (2H, s), 3,84 (1H, dd, $J = 11,2, 7,3$ Hz), 3,69 (1H, dd, $J = 11,3, 2,5$ Hz), 3,58 (1H, dd, $J = 9,3, 7,4$ Hz), 3,17 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 2,45-2,33 (1H, m), 1,27 (6H, d, $J = 5,3$ Hz), 0,32 (3H, d, $J = 6,7$ Hz).

5

Ejemplo 26

[Fórmula Química 123]



Etapa 1

10 El Compuesto 45 se sintetizó a partir del Compuesto I-97 de manera similar a como se describe en el Ejemplo 25.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 7,83-7,77 (3H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,20-7,16 (3H, m), 5,43-5,38 (1H, m), 4,20-4,04 (4H, m), 3,90-3,85 (1H, m), 3,65-3,57 (2H, m), 3,16 (1H, t, $J = 10,0$ Hz), 2,51-2,43 (1H, m), 1,39 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 0,28 (3H, d, $J = 6,8$ Hz).

Etapa 2

15 A una suspensión del Compuesto 45 (110 mg, 0,26 mmoles), hidrocloreto de hidroxilamina (43,2 mg, 0,62 mmoles) y etanol (3 ml), se añadió metóxido de sodio al 28% en metanol (120 mg, 0,62 mmoles), y la mezcla se agitó durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío.

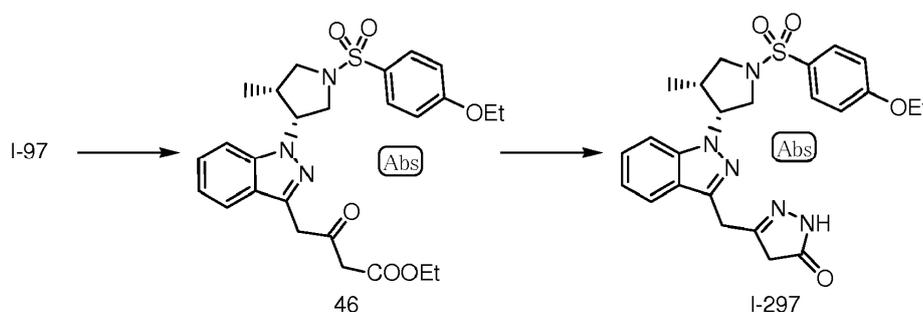
20 El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml). A la disolución se añadieron carbonildiimidazol (35 mg, 0,22 mmoles) y diazabicycloundeceno (32 μl , 0,22 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 105°C. Después, a la mezcla de reacción se añadió clorocarbonato de fenilo (27 μl , 0,22 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 105°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-296 (22 mg, 2 etapas, rendimiento 18%).

25

LC/MS (Condición B) RT = 2,09, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

Ejemplo 27

[Fórmula Química 124]



Etapa 1

A una suspensión del Compuesto I-97 (200 mg, 0,45 mmoles) en diclorometano se añadieron cantidad catalítica de DMF y cloruro de oxalilo (47 μ l, 0,54 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y se añadió diclorometano (2 ml) al residuo resultante. A la mezcla de reacción se añadieron ácido de Meldrum (72 mg, 0,50 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (173 μ l, 0,99 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadió etanol (4 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Al residuo se añadió ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 46 (43 mg, rendimiento 19%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,37, [M+H]⁺ = 514.

Etapa 2

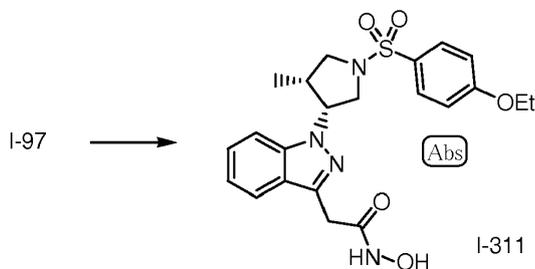
A una suspensión del Compuesto 46 (40 mg, 0,078 mmoles) en etanol (1 ml) se añadió monohidrato de hidrazina (5,7 μ l, 0,12 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y se calentó a reflujo durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-297 (27 mg, rendimiento 71%).

¹H-RMN (DMSO-D₆) δ : 11,44 (1H, s a), 9,35 (0,4H, s a), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,37-5,32 (1H, m), 5,04 (1H, s a), 4,07 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,92-3,81 (3H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,61-3,56 (1H, m), 3,19 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,51-2,42 (1H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,28 (3H, d, J = 6,8 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,82, [M+H]⁺ = 482.

Ejemplo 28

[Fórmula Química 125]



A una suspensión del Compuesto I-97 (80 mg, 0,18 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron cantidad catalítica de DMF y cloruro de oxalilo (19 μ l, 0,22 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se concentró a vacío.

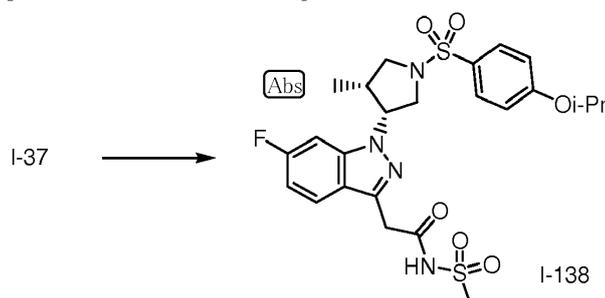
A una disolución de hidrocloreto de hidroxilamina (50 mg, 0,72 mmoles) en agua (0,5 ml) se añadieron trietilamina (100 μ l, 0,72 mmoles) y acetonitrilo (2,5 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C. A la mezcla de reacción resultante se añadió una disolución del residuo resultante del procedimiento anterior en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-311 (36 mg, rendimiento 43%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ : 10,77 (1H, s a), 8,93 (1H, s a), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,17-7,07 (3H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,87-3,82 (1H, m), 3,70-3,46 (4H, m), 3,20 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,43-2,32 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,28 (3H, d, J = 6,5 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,78, [M+H]⁺ = 459.

Ejemplo 29

[Fórmula Química 126]

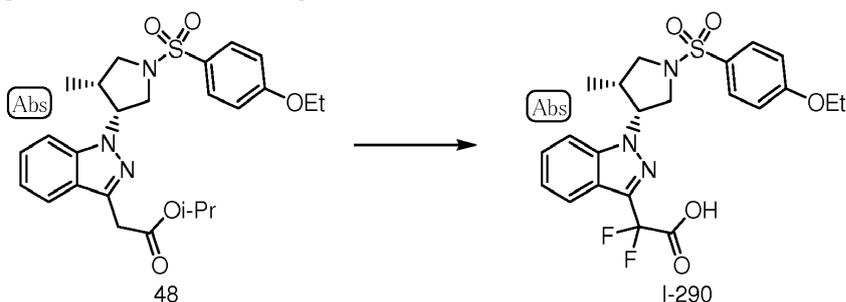


5 A una disolución del Compuesto I-37 (100 mg, 0,210 mmoles) en diclorometano se añadieron metanosulfonamida (40 mg, 0,421 mmoles), DMAP (25,7 mg, 0,21 mmoles) y DCC (47,7 mg, 0,231 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche. A la suspensión resultante se añadió ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (metanol-cloroformo) para dar el Compuesto I-138 (106 mg).

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 1,32 (6H, s a), 2,35 (1H, m), 3,15-3,27 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,76 (1H, m), 5,39 (1H, m), 5,75 (1H, s a), 7,01 (1H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 7,49-7,57 (1H, m), 7,66-7,75 (2H, m), 7,75-7,84 (2H, m).

Ejemplo 30

[Fórmula Química 127]



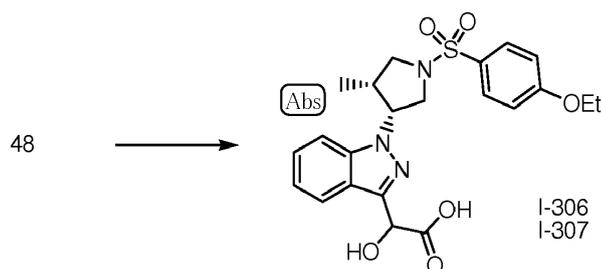
15 A una disolución del Compuesto 48 (100 mg, 0,21 mmoles) en THF (2 ml) se añadió 1,0 mol/l de bis(trimetilsilil)amidiuro de sodio en THF (0,41 ml, 0,41 mmoles) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . A la mezcla resultante se añadió N-fluorobencenosulfonimida (130 mg, 0,41 mmoles) a -78°C , y la mezcla se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente desde -78°C durante 1,5 horas. A la mezcla se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío.

20 A una disolución del residuo resultante en DMSO (1 ml) se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (0,19 ml, 0,38 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (0,19 ml, 0,38 mmoles) y agua, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC para aislarlo para dar el Compuesto I-290 (49,7 mg, rendimiento 50%).

25 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 0,26 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,8Hz, 3H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,15-3,88 (m, 4H), 4,15 (c, J = 6,8Hz, 2H), 5,50-5,53 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ejemplo 31

[Fórmula Química 128]



A una disolución del Compuesto 48 (200 mg, 0,41 mmoles) en THF (4 ml) se añadieron 2,0 moles/l de diisopropilamiduro de litio en THF (0,21 ml, 0,41 mmoles) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . A la mezcla de reacción se añadió tetracloruro de carbono (0,10 ml, 1,03 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. A una disolución del residuo resultante en DMSO (2 ml) se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (0,82 ml, 1,65 mmoles), y la mezcla se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso (0,82 ml, 1,65 mmoles) y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto I-306 (38,5 mg, rendimiento 20%) y el Compuesto I-307 (12,3 mg, rendimiento 7%). La configuración absoluta de estos dos compuestos no se identifica.

Compuesto I-306

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}\delta$: 0,26 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,37 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 3H), 2,39-2,46 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 9,9, 9,9\text{Hz}$, 1H), 3,58 (dd, $J = 9,0, 7,5\text{Hz}$, 1H), 3,67 (dd, $J = 11,3, 2,5\text{Hz}$, 1H), 3,88 (dd, $J = 11,2, 7,4\text{Hz}$, 1H), 4,14 (c, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 7,4, 7,4\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,35 (dd, $J = 7,5, 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,71 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). LC/MS (Condición B) RT = 1,74, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$.

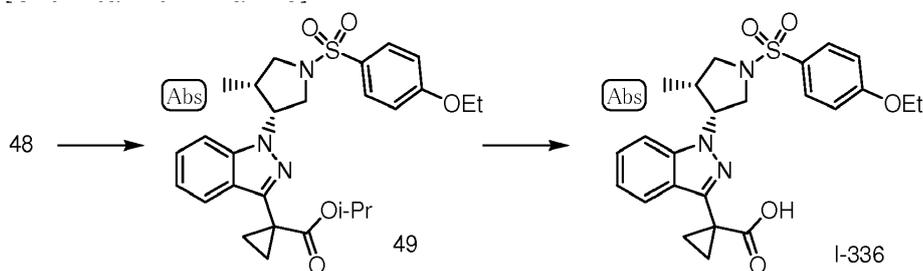
Compuesto I-307

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}\delta$: 0,24 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 1,38 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 3H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,17 (dd, $J = 9,9, 9,9\text{Hz}$, 1H), 3,57 (dd, $J = 8,4, 8,4\text{Hz}$, 1H), 3,69 (dd, $J = 11,0, 2,5\text{Hz}$, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,2, 7,4\text{Hz}$, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 7,5, 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,16 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H), 7,34 (dd, $J = 7,7, 7,7\text{Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 7,75 (d, $J = 8,3\text{Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H).

LC/MS (Condición B) RT = 1,75, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460$.

25 Ejemplo 32

[Fórmula Química 129]



A una disolución del Compuesto 48 (129,7 mg, 0,27 mmoles) en THF (2 ml) se añadieron 2,0 moles/l de diisopropilamiduro de litio en THF (0,26 ml, 0,52 mmoles) a -78°C , y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . A la mezcla se añadió 1,2-dibromoetano (0,138 ml, 1,60 mmoles), y la mezcla resultante se dejó gradualmente hasta la temperatura ambiente desde -78°C . A la mezcla de reacción se añadió cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar el Compuesto 49 (44,7 mg, rendimiento 33%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,69, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512$.

Etapas 2

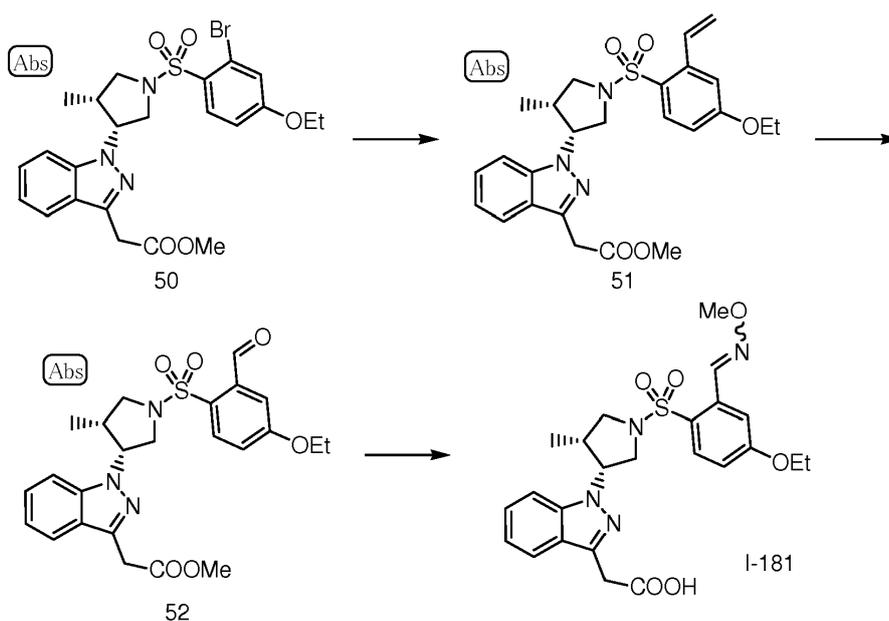
El Compuesto 49 se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-336.

$^1\text{H-RMN(DMSO-d}_6\text{)}\delta$: 0,22 (d, J = 6,8Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 9,2, 4,1Hz, 1H), 1,06-1,11 (m, 1H), 1,38 (t, J = 6,9Hz, 3H), 1,42-1,44 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 3,06 (t, J = 9,9Hz, 1H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 10,9, 7,7Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,9Hz, 2H), 5,36-5,40 (m, 1H), 7,09 (dd, 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0Hz, 2H), 12,37 (s a, 1H).

LC/MS (Condición B) RT = 2,13, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470$.

Ejemplo 33

[Fórmula Química 130]



10

Etapa 1

A la mezcla del Compuesto 50 (500 mg, 0,93 mmoles), dimetoxietano (8 ml), y etanol (4 ml) se añadieron 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (215 mg, 1,40 mmoles), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (68 mg, 0,093 mmoles), y 2 moles/l de carbonato de sodio acuoso (1,40 ml, 2,80 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 8 horas a 80°C . A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 51 (280 mg, rendimiento 62%).

15

LC/MS (Condición B) RT = 2,51 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$.

Etapa 2

A la mezcla del Compuesto 51 (100 mg, 0,21 mmoles), acetonitrilo (3 ml), y agua (0,75 ml) se añadieron tetróxido de osmio al 7% (75 mg, 0,021 mmoles) y peryodato de sodio (133 mg, 0,62 mmoles), y la mezcla resultante se calentó con reflujo a 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y se lavó con acetato de etilo. Al filtrado se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 52 (35 mg, rendimiento 35%).

25

LC/MS (Condición B) RT = 2,45 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486$.

Etapa 3

A una mezcla del Compuesto 52 (100 mg, 0,072 mmoles), THF (1 ml), y agua (0,5 ml) se añadieron hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (9,0 mg, 0,11 mmoles) y acetato de sodio (8,9 mg, 0,11 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a

30

vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

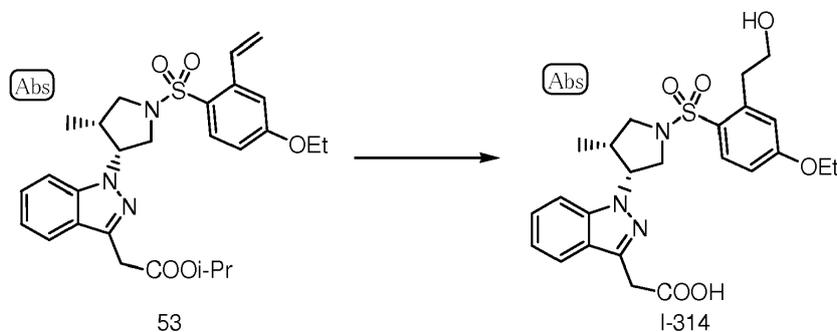
El compuesto obtenido (33 mg, 0,064 mmoles) se disolvió en THF (0,75 ml) y metanol (0,75 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (192 μ l, 0,38 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-181 (18 mg, rendimiento 56%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 8,88 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (2H, t, J = 9,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,43-5,38 (1H, m), 4,17 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,96-3,89 (4H, m), 3,70 (2H, d, J = 2,8 Hz), 3,63-3,58 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,33 (3H, d, J = 6,5 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 2,27 [M+H] $^+$ = 501.

Ejemplo 34

[Fórmula Química 131]



A una disolución del Compuesto 53 (168 mg, 0,33 mmoles), que se sintetizó de manera similar a como se describe en el Ejemplo 33, en THF (2 ml) se añadió 0,5 moles/l de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en THF (0,99 ml, 0,49 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de dimetilsulfuro borano en tolueno (0,25 ml, 0,49 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, se añadieron a la mezcla agua (0,5 ml) y disolución peróxido de hidrógeno al 30% (0,5 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron a la mezcla 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (0,49 ml, 0,99 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenosulfito de sodio acuoso al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

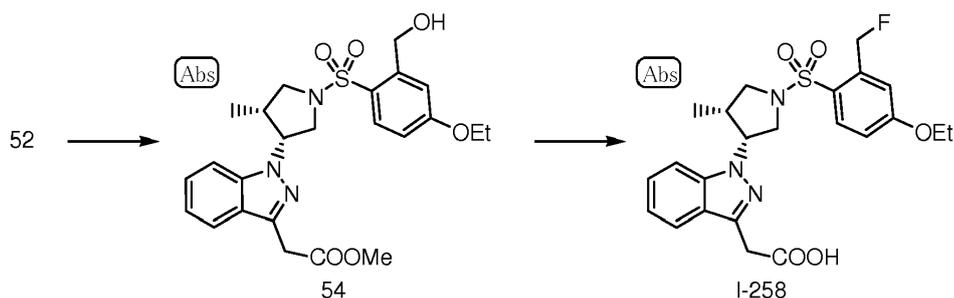
El compuesto obtenido (48 mg, 0,064 mmoles) se disolvió en THF (1 ml) y metanol (1 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (204 μ l, 0,41 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volvió a extraer con 0,1 moles/l de hidróxido de sodio acuoso. A la capa acuosa se añadió ácido clorhídrico y la mezcla se hizo ácida. La mezcla resultante se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-314 (23,1 mg, 2 etapas, rendimiento 16%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 7,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,71-7,63 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,47-5,42 (1H, m), 4,16-4,09 (2H, m), 3,99-3,93 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,71-3,58 (4H, m), 3,25-3,11 (3H, m), 2,74-2,64 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 6,5 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,3 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,87, [M+H] $^+$ = 488.

Ejemplo 35

[Fórmula Química 132]



Etapa 1

A la mezcla del Compuesto 52 (174 mg, 0,36 mmoles), metanol (1,5 ml), y THF (1,5 ml) se añadió borohidruro de sodio (13,56 mg, 0,36 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío para dar producto bruto del Compuesto 54 (151 mg).

Etapa 2

A una disolución del Compuesto 54 (48 mg, 0,098 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) se añadió DAST (20 μ l, 0,15 mmoles) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. A la mezcla de reacción se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío.

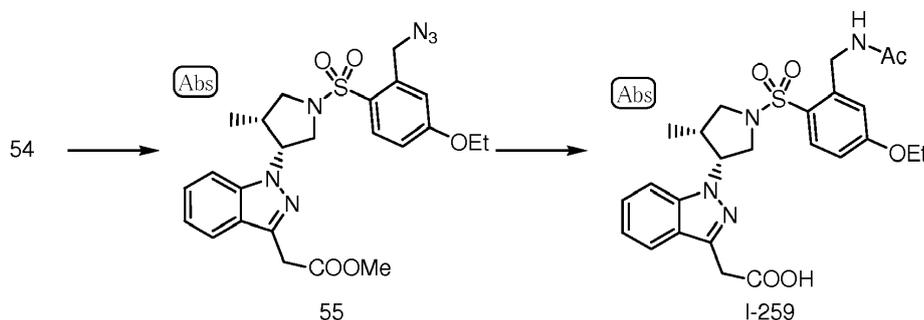
El residuo resultante se disolvió en THF (0,75 ml) y metanol (0,75 ml). A una disolución se añadieron 2 moles/l hidróxido de sodio acuoso (140 μ l, 0,28 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-258 (15,6 mg, 2 etapas, rendimiento 34%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,20 (1H, s), 7,14-7,08 (2H, m), 5,91 (1H, s), 5,79 (1H, s), 5,42 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,96-3,91 (1H, m), 3,76-3,58 (4H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,72-2,64 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,34 (3H, d, J = 6,7 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 2,19 [M+H] $^+$ = 476.

Ejemplo 36

[Fórmula Química 133]



Etapa 1

A una disolución del Compuesto 54 (40 mg, 0,082 mmoles) en THF (1 ml) se añadieron difenilfosforil azida (43 μ l, 0,196 mmoles) y diazabicycloundeceno (30 μ l, 0,196 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 55 (63 mg).

LC/MS (Condición B) RT = 2,59 [M+H]⁺ = 513.

Etapa 2

5 A la mezcla del Compuesto 55 (63 mg), THF (1 ml), y metanol (1 ml) se añadió Pd-carbono (13 mg), y la mezcla se agitó durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró usando Celite, y se lavó con metanol. El filtrado se concentró a vacío.

El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1,5 ml). A la disolución se añadieron trietilamina (30 µl, 0,22 mmoles) y cloruro de acetilo (12,4 µl, 0,172 mmoles) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío.

10 El residuo resultante se disolvió en THF (1,5 ml) y metanol (1,5 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (70 µl, 0,14 mmoles), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el

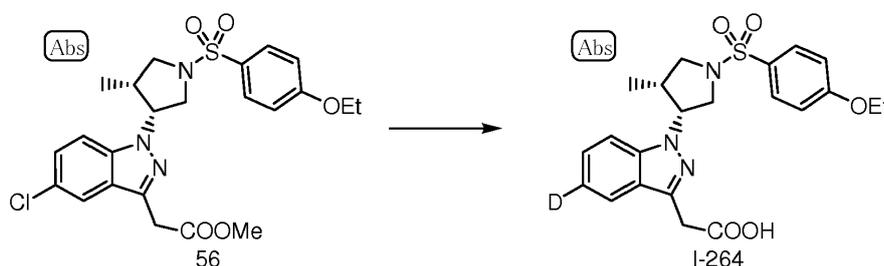
15 Compuesto I-259 (18,5 mg, 4 etapas, rendimiento 44%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,39 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71-7,64 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 6,98-6,96 (1H, m), 5,48-5,42 (1H, m), 4,69 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 10,7, 7,2 Hz), 3,82 (2H, s), 3,70 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,62 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,5 Hz), 2,74-2,65 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,5 Hz).

20 LC/MS (Condición B) RT = 1,81 [M+H]⁺ = 515.

Ejemplo 37

[Fórmula Química 134]



25 A una mezcla del Compuesto 56 (95 mg, 0,193 mmoles), THF (1,5 ml), y deuterometanol (1,5 ml) se añadió Pd al 10% seco-carbono (62 mg), y la mezcla se agitó toda la noche en una atmósfera de deuterio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró usando Celite, y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetonitrilo que incluye ácido fórmico al 0,1% - ácido fórmico acuoso al 0,1%).

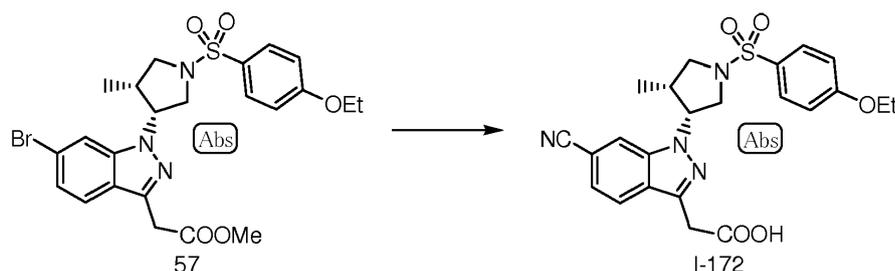
30 El compuesto obtenido (8 mg, 0,017 mmoles) se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml). A la disolución se añadieron 2 moles/l de hidróxido de sodio acuoso (52 µl, 0,104 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

35 A la mezcla de reacción se añadieron 2 moles/l de ácido clorhídrico acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (cloroformo-metanol) para dar el Compuesto I-264 (7,8 mg, rendimiento 10%).

LC/MS (Condición B) RT = 2,04 [M+H]⁺ = 445.

Ejemplo 38

[Fórmula Química 135]



A una disolución del Compuesto 57 (50 mg, 0,093 mmoles) en NMP (2 ml) se añadieron $Zn(CN)_2$ (10,94 mg, 0,093 mmoles), Zn (1,22 mg, 0,019 mmoles) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (4,76 mg, 9,32 μ moles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 130°C usando el reactor de microondas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

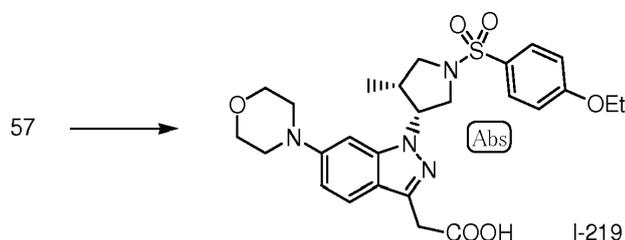
El compuesto obtenido se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-172 (33 mg, 2 etapas, rendimiento 80%).

- 10 1H -RMN (DMSO- D_6) δ : 8,37 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,46 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,15 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 11,4, 7,4 Hz), 3,75-3,55 (4H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,5 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,27 (3H, d, J = 6,7 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,98, $[M+H]^+$ = 469.

Ejemplo 39

- 15 [Fórmula Química 136]



A una disolución del Compuesto 57 (25 mg, 0,047 mmoles) en tolueno (2 ml) se añadieron morfolina (0,012 ml, 0,140 mmoles), carbonato de cesio (45,6 mg, 0,140 mmoles), BINAP (1,94 mg, 3,12 μ moles) y acetato de paladio (2,09 mg, 9,32 μ moles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 7,5 horas en una atmósfera de nitrógeno a 110°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

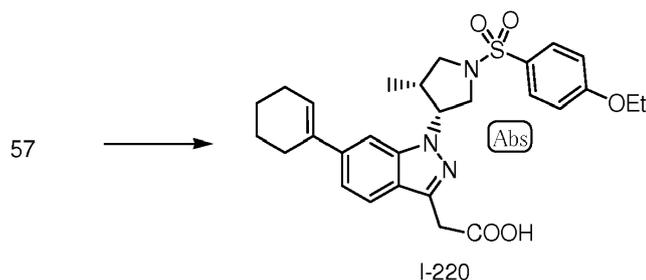
El compuesto obtenido se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-219 (14,3 mg, 66%).

- 25 1H -RMN ($CDCl_3$) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 9,0, 1,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 5,00 (1H, dt, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,13 (2H, ddd, J = 14,1, 7,1, 2,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 11,1, 7,6 Hz), 3,89 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,82-3,76 (3H, m), 3,69 (1H, dd, J = 9,0, 7,4 Hz), 3,24-3,18 (5H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 15,4, 8,7, 5,4 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,50 (3H, d, J = 6,8 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 1,95, $[M+H]^+$ = 529.

- 30 **Ejemplo 40**

[Fórmula Química 137]



A la mezcla del Compuesto 57 (25 mg, 0,047 mmoles), tolueno (2 ml), y agua purificada (0,1 ml) se añadieron 2-ciclohexil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxiborolano (12,61 mg, 0,061 mmoles), fosfato de potasio (34,6 mg, 0,163 mmoles), trifenilfosfina (1,22 mg, 4,66 μ moles), y acetato de paladio (0,523 mg, 2,330 μ moles) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó durante 7,5 horas en una atmósfera de nitrógeno a 100°C. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

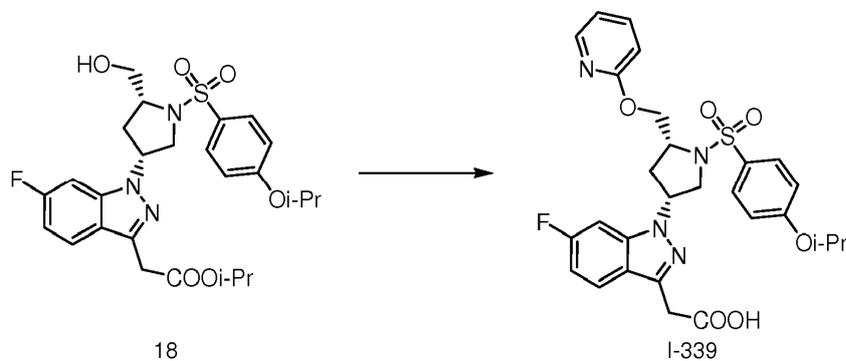
El compuesto obtenido se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-220 (20,9 mg, 98%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,23 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,19 (1H, s), 5,07 (1H, td, J = 7,0, 2,8 Hz), 4,15-4,03 (3H, m), 3,82-3,68 (4H, m), 3,22 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,68 (1H, dt, J = 17,2, 6,9 Hz), 2,49-2,42 (2H, m), 2,27-2,21 (2H, m), 1,84-1,78 (2H, m), 1,71-1,65 (2H, c, J = 6,0 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,47 (3H, d, J = 6,9 Hz).

LC/MS (Condición B) RT = 2,60, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523$.

Ejemplo 41

[Fórmula Química 138]



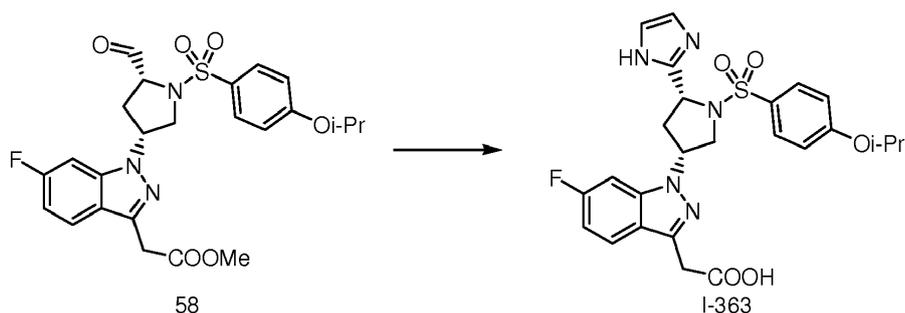
A una disolución del Compuesto 18 (60,0 mg, 0,112 mmoles) en THF (0,5 ml) se añadieron piridin-2-ol (26,7 mg, 0,281 mmoles), 2,2 moles/l de DEAD en tolueno (0,051 ml, 0,112 mmoles), y trifenilfosfina (29,5 mg, 0,112 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

El compuesto obtenido se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-339.

LC/MS (Condición B) RT = 2,27, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569$.

Ejemplo 42

[Fórmula Química 139]



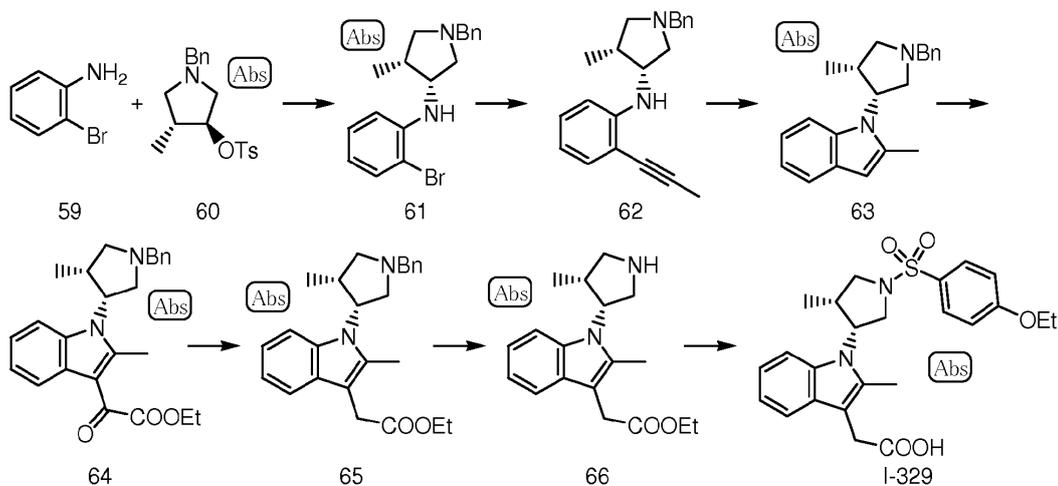
5 A una disolución del Compuesto 58 (181 mg, 0,359 mmoles) en metanol (2,0 ml) se añadieron 8,8 moles/l de glicoxal acuoso (0,41 ml, 3,59 mmoles) y amoníaco acuoso al 28% (0,28 ml, 3,59 mmoles), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo).

El compuesto obtenido se hidrolizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales para dar el Compuesto I-363.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- D_6) δ : 7,75-7,73 (4H, m), 7,34 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,94 (1H, s), 4,81-4,77 (3H, m), 3,92 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,72 (2H, dt, J = 22,8, 8,8 Hz), 1,33 (6H, d, J = 5,8 Hz).

Ejemplo 43

[Fórmula Química 140]



15 Etapa 1

20 A una disolución del Compuesto 59 (996 mg, 5,79 mmoles) en NMP (23 ml) se añadió hidruro de sodio (347 mg, 8,68 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió a la mezcla Compuesto 60 (2 g, 5,79 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 61 (1,05 g, rendimiento 53%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,54, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345$.

Etapa 2

25 La disolución del Compuesto 61 (1 g, 2,90 mmoles), (1-propinil)tributylestannano (0,881 ml, 2,90 mmoles) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (167 mg, 0,145 mmoles) en tolueno (10 ml) se agitó durante 2 horas a 140°C usando el reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con fluoruro de potasio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el

Compuesto 62 (742 mg, rendimiento 84%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,58, [M+H]⁺ = 305.

Etapa 3

- 5 La disolución del Compuesto 62 (616 mg, 2,02 mmoles) y yoduro de cobre (39 mg, 0,20 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó durante 4 horas a 160°C usando el reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 63 (322 mg, rendimiento 52%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,60, [M+H]⁺ = 305.

10 Etapa 4

- 15 A una disolución del Compuesto 63 (322 mg, 1,06 mmoles) en THF (4 ml) se añadió cloruro de oxalilo (116 ml, 1,32 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió etanol (1,2 ml, 21 mmoles), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 64 (335 mg, rendimiento 78%).

LC/MS (Condición B) RT = 1,71, [M+H]⁺ = 405.

Etapa 5

- 20 A una disolución del Compuesto 64 (139 mg, 0,34 mmoles) en diclorometano (2 ml) se añadieron trietilsilano (165 ml, 1,03 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,529 ml, 6,87 mmoles), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para dar el Compuesto 65 (118 mg, rendimiento 88%).

25 LC/MS (Condición B) RT = 1,69, [M+H]⁺ = 391.

Etapa 6

- 30 A una disolución del Compuesto 65 (118 mg, 0,30 mmoles) en THF (4 ml) se añadió Pd-carbono (32 mg), y la mezcla se agitó durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. El insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a vacío para dar el Compuesto 66 (90 mg, rendimiento 99%).

LC/MS (Condición A) RT = 1,36, [M+H]⁺ = 301.

Etapa 7

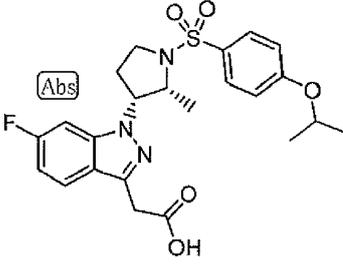
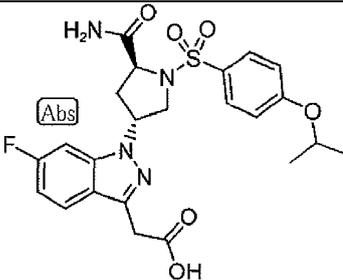
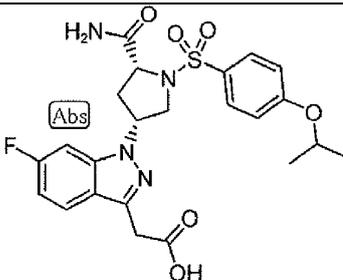
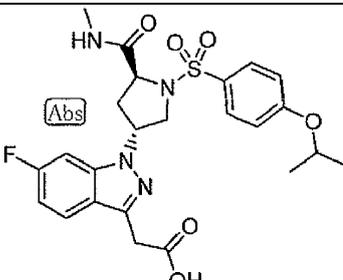
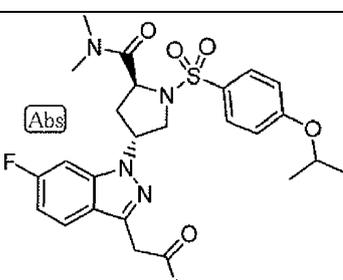
El Compuesto I-329 se sintetizó según el método descrito en los procedimientos sintéticos generales a partir del Compuesto 66.

- 35 ¹H-RMN (DMSO-D₆) δ: 0,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,44-2,46 (m, 1H), 2,99 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,65 (dd, J = 10,2, 8,2 Hz, 1H), 3,77-3,82 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 5,16-5,19 (m, 1H), 6,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,11 (s, 1H).

- 40 Según la manera similar a como se describe en los Ejemplos anteriores o en los procedimientos sintéticos generales, los siguientes Ejemplos se sintetizaron usando los compuestos comercialmente disponible o los intermedios descritos en los Ejemplos de Referencia anteriores. En las Tablas 1 a 81 se muestran las estructuras químicas y las propiedades físicas de los Ejemplos.

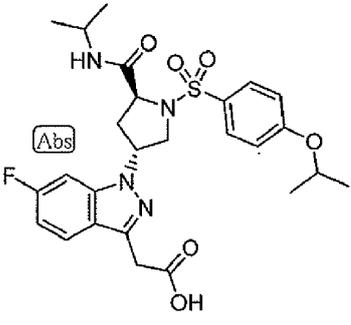
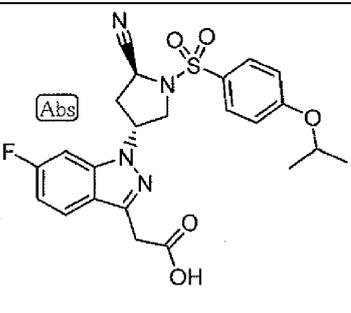
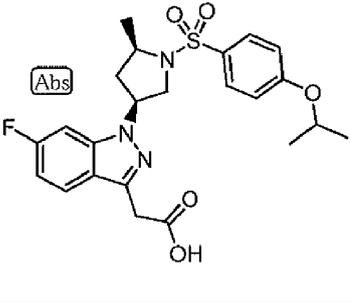
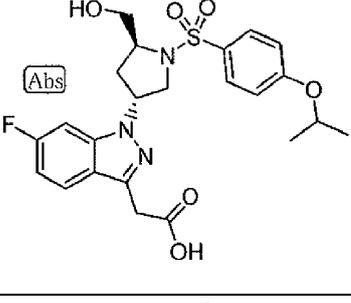
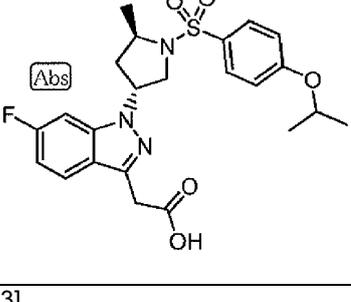
[Tabla 1]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H] ⁺	RT	Condición de LC/MS

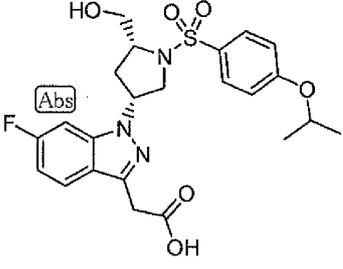
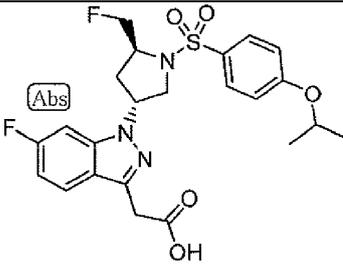
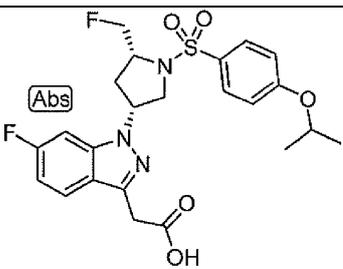
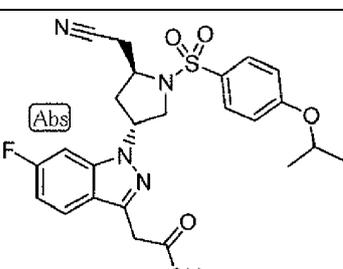
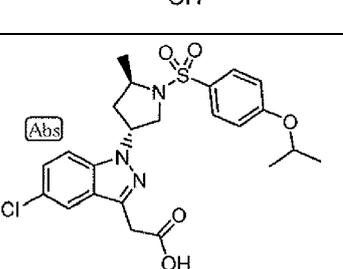
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-1		(DMSO-d ₆) δ: 7,85-7,71 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,02 (1H, c, J = 6,7 Hz), 4,81-4,73 (1H, m), 3,97-3,79 (4H, m), 3,41-3,33 (2H, m), 1,99-1,93 (1H, m), 1,33 (6H, d, J = 6,0 Hz), 0,67 (3H, d, J = 6,3 Hz).	476	2,21	P
I-2		(DMSO-d ₆) δ: 7,68-7,52 (4H, m), 7,42 (1H, d, J = 10,61 Hz), 7,26-7,21 (1H, m a), 7,02-6,93 (1H, m a), 6,89 (2H, d, J = 8,08 Hz), 5,30-5,22 (1H, m), 4,73-4,61 (1H, m), 4,37-4,29 (1H, m), 3,98-3,89 (1H, m), 3,72-3,15 (3H, m), 2,69-2,14 (2H, m), 1,33-1,19 (6H, m).	505	1,74	B
I-3		(CDCl ₃) δ: 7,88 (2H, d, J = 8,59 Hz), 7,56-7,48 (1H, m), 7,47-7,40 (1H, m), 7,34-7,29 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,59 Hz), 6,93-6,82 (2H, m), 4,90-4,84 (1H, m), 4,75-4,67 (1H, m), 4,45-4,38 (1H, m), 4,31-4,24 (1H, m), 3,93-3,83 (1H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 3,71-3,63 (1H, m), 2,67-2,59 (1H, m), 2,57-2,49 (1H, m), 1,44-1,38 (6H, m).	505	1,87	B
I-4			519	1,81	B
I-5			533	1,84	B

[Tabla 2]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

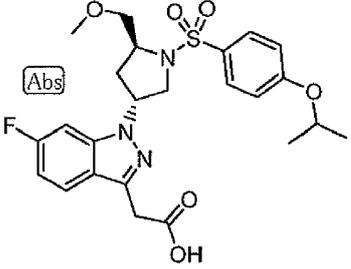
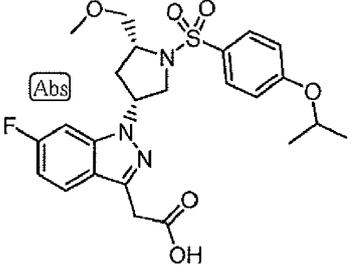
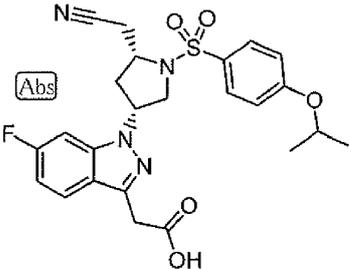
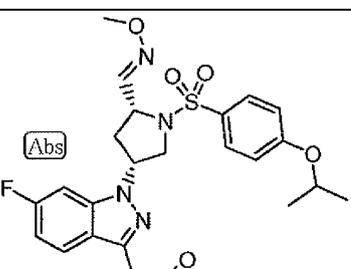
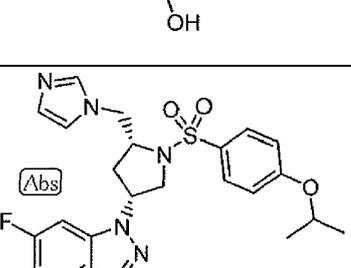
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-6			547	2,02	B
I-7		(DMSO-d ₆) δ : 7,89-7,54 (4H, m), 7,20-6,92 (3H, m), 5,49-5,41 (1H, m), 5,06-4,99 (1H, m), 4,76-4,64 (1H, m), 3,96-3,61 (4H, m), 2,89-2,72 (2H, m), 1,31 (6H, d, J = 5,56 Hz).	487	2,09	B
I-8		(CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,08 Hz), 7,64-7,56 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,08 Hz), 6,96-6,88 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,08 Hz), 4,73-4,62 (1H, m), 4,41-4,29 (1H, m), 4,01-3,81 (4H, m), 3,75-3,66 (1 H, m), 2,52-2,41 (1H, m), 2,36-2,25 (1 H, m), 1,49 (3H, d, J = 5,56 Hz), 1,40 (6H, d, J = 5,56 Hz).	476	2,26	B
I-9		(CDCl ₃) δ : 7,61-7,51 (3H, m), 6,96-6,88 (2H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,59 Hz), 5,06-4,97 (1H, m), 4,63-4,54 (1H, m), 4,07-3,91 (3H, m), 3,82-3,66 (4H, m), 3,52-3,44 (1H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 1,40-1,34 (6H, m).	492	1,87	B
I-10		(CDCl ₃) δ : 7,62-7,50 (3H, m), 6,97-6,88 (2H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,59 Hz), 5,01-4,91 (1H, m), 4,62-4,53 (1H, m), 4,06-3,98 (1H, m), 3,97-3,90 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,66-3,58 (1H, m), 3,53-3,44 (1H, m), 2,74-2,63 (1H, m), 2,09-2,00 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,06 Hz), 1,39-1,32 (6H, m).	476	2,17	B

[Tabla 3]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-11		(CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,08 Hz), 7,63-7,56 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,08 Hz), 6,94-6,85 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,59 Hz), 4,73-4,64 (1H, m), 4,39-4,27 (1H, m), 3,98-3,67 (8H, m), 2,56-2,45 (1H, m), 2,44-2,32 (1H, m), 1,40 (6H, d, J = 5,56 Hz).	492	2	B
I-12		(CDCl ₃) δ : 7,74-7,57 (3H, m), 7,06-6,89 (4H, m), 5,14-4,91 (1H, m), 4,82-4,70 (1H, m), 4,69-4,57 (1H, m), 4,26-4,15 (1H, m), 4,02-3,92 (3H, m), 2,91-2,61 (2H, m), 2,50-2,22 (2H, m), 1,38 (6H, d, J = 5,56 Hz).	494	2,18	B
I-13		(CDCl ₃) δ : 7,84 (2H, d, J = 8,59 Hz), 7,63-7,57 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,59 Hz), 6,96-6,87 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,59 Hz), 4,71-4,58 (3H, m), 4,47-4,34 (1H, m), 4,24-4,08 (1H, m), 3,97 (2H, s), 3,91-3,82 (1H, m), 3,74-3,60 (1H, m), 2,70-2,57 (1H, m), 2,52-2,39 (1H, m), 1,40 (6H, d, J = 5,05 Hz).	494	2,22	B
I-14			501	2,04	B
I-15		(CDCl ₃) δ : 7,61-7,51 (3H, m), 7,35-7,15 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,59 Hz), 5,05-4,94 (1H, m), 4,62-4,50 (1H, m), 4,07-3,89 (2H, m), 3,80 (2H, s), 3,66-3,58 (1H, m), 2,78-2,66 (1H, m), 2,10-1,98 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,06 Hz), 1,40-1,31 (6H, m).	492	2,25	B

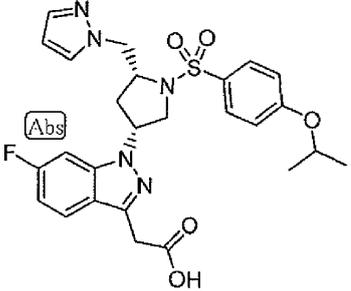
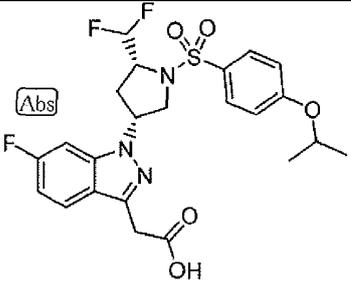
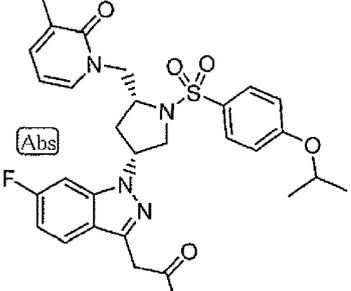
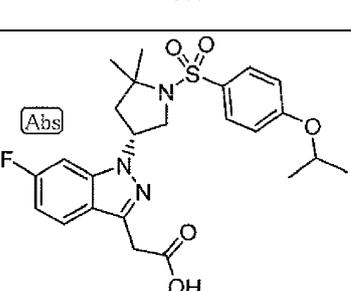
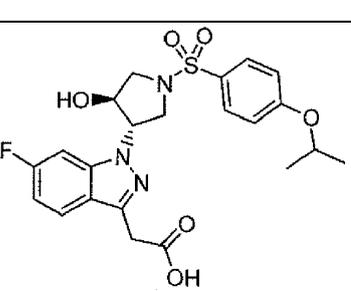
[Tabla 4]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

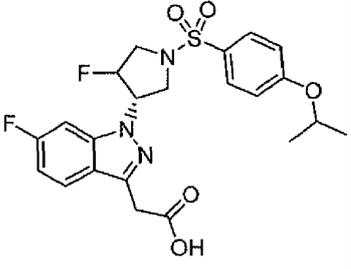
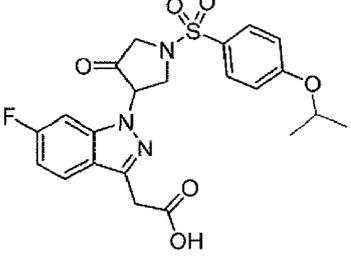
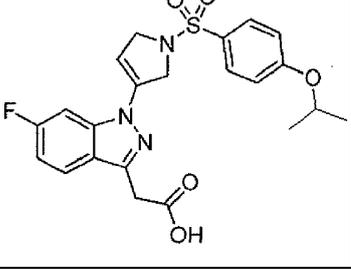
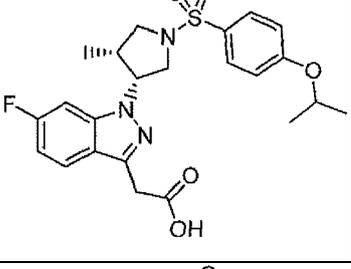
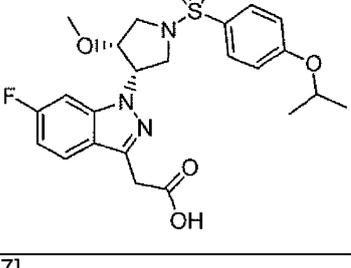
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-16		(CDCl ₃) δ: 7,67 (2H, d, J = 8,08 Hz), 7,61-7,52 (1H, m), 6,96-6,81 (4H, m), 5,18-5,07 (1H, m), 4,66-4,55 (1H, m), 4,16-3,99 (1H, m), 3,92-3,83 (3H, m), 3,73-3,56 (3H, m), 3,44 (3H, s), 2,58-2,46 (1H, m), 2,39-2,29 (1H, m), 1,38-1,34 (6H, m).	506	2,15	B
I-17		(CDCl ₃) δ: 7,83 (2H, d, J = 7,58 Hz), 7,64-7,54 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 7,58 Hz), 6,94-6,77 (2H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 4,37-4,26 (1H, m), 4,16-3,53 (7H, m), 3,38 (3H, s), 2,62-2,50 (1H, m), 2,47-2,31 (1H, m), 1,39 (6H, d, J = 5,56 Hz).	506	2,21	B
I-18			501	2,05	B
I-19			519	2,24	B
I-20			542	1,51	B

[Tabla 5]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-21		(CDCl ₃) δ: 7,84 (2H, d, J = 8,85 Hz), 7,62-7,50 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,85 Hz), 6,95-6,86 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J = 9,15, 1,98 Hz), 6,29-6,26 (1H, m), 4,73-4,59 m), 4,40-4,17 (2H, m), 3,97 (2H, s), 3,85-3,74 (1H, m), 3,62-3,53 (1H, m), 2,55-2,43 (1H, m), 2,31-2,20 (1H, m), 1,42 (6H, d, J = 6,10 Hz).	542	2,17	B
I-22		(CDCl ₃) δ: 7,83 (2H, d, J = 8,90 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,73, 5,04 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,90 Hz), 6,97-6,88 (1H, m), 6,75 (1H, dd, J = 9,23, 1,68 Hz), 6,17 (1H, ddd, J = 57,75, 56,07, 2,52 Hz), 4,75-4,62 (1H, m), 4,41-4,16 (2H, m), 4,01-3,86 (3H, m), 3,70-3,59 (1H, m), 2,87-2,73 (1H, m), 2,51-2,38 (1H, m), 1,41 (6H, dd, J = 5,96, 1,43 Hz).	512	2,29	B
I-23			583	2,12	B
I-24		(CDCl ₃) δ: 7,67-7,57 (3H, m), 7,02-6,90 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,73 Hz), 5,05-4,94 (1H, m), 4,69-4,59 (1H, m), 3,97-3,87 (3H, m), 3,70 (1H, dd, J = 10,66, 5,96 Hz), 2,69-2,57 (1H, m), 2,23-2,05 (2H, m), 1,42 (6H, d, J = 6,04 Hz), 1,33-1,27 (3H, m), 1,09-1,01 (3H, m).	490	2,29	B
I-25		(DMSO-d ₆) δ: 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 10,1, 2,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 12,8, 4,6 Hz), 5,69-5,58 (1H, m), 5,01-4,91 (1H, m), 4,80-4,67 (1H, m), 4,38-4,25 (1H, m), 3,84-3,69 (1H, m), 3,76 (2H, s), 3,55 (1H, dd, J = 10,3, 6,0 Hz), 3,49-3,40 (1H, m), 3,11 (1H, dd, J = 10,2, 5,0 Hz), 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz).	478	1,92	B

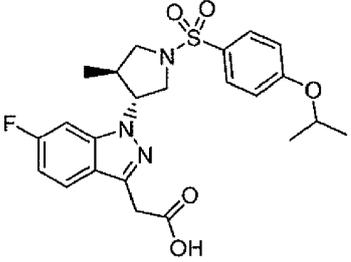
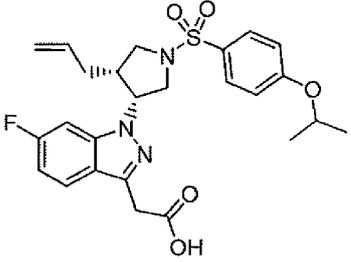
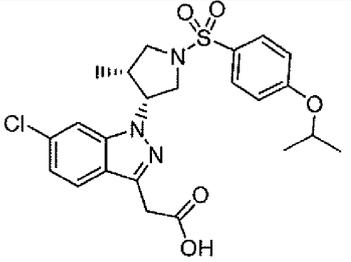
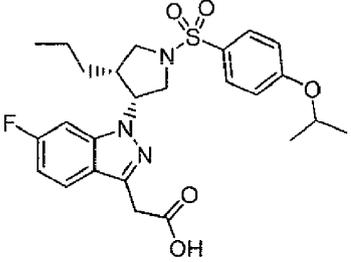
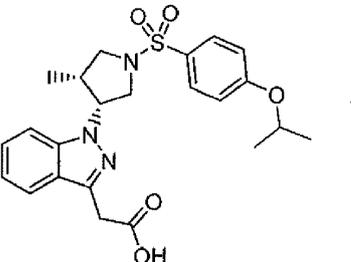
[Tabla 6]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-26		(CDCl ₃) δ: 7,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,0, 4,8 Hz), 7,02-6,89 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,33 (1H, dd, J = 52,4, 2,5 Hz), 5,09-4,95 (1H, m), 4,70-4,58 (1H, m), 3,98 (1H, dd, J = 10,7, 7,7 Hz), 3,86 (2H, s), 3,82 (1H, d, J = 3,4 Hz), 3,75-3,62 (2H, m), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz).	480	2,16	B
I-27		(CDCl ₃) δ: 7,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,9, 5,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,13 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,38 (1H, t, J = 9,5 Hz), 4,10 (2H, d, J = 17,6 Hz), 3,94 (2H, d, J = 1,2 Hz), 3,73 (1H, t, J = 10,2 Hz), 3,56 (1H, d, J = 18,0 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,0 Hz).	476	2,07	B
I-28		(DMSO-d ₆) δ : 7,94-7,61 (4H, m), 7,26-7,04 (3H, m), 6,10-5,99 (1H, m), 4,78-4,51 (3H, m), 4,36-4,21 (2H, m), 4,03-3,88 (2H, m), 1,31-1,20 (6H, m).	460	2,19	B
I-29		(DMSO-d ₆) δ : 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 9,1, 5,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,1 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,79-4,71 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J = 11,0, 7,6 Hz), 3,61 (4H, dt, J = 31,7, 11,8 Hz), 3,11 (1H, t, J = 9,7 Hz), 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,6 Hz).	476	2,22	B
I-30		(DMSO-d ₆) δ : 7,80 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 5,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,02-6,95 (1H, m), 5,33-5,24 (1H, m), 4,83-4,71 (1H, m), 4,15-4,05 (1H, m), 3,86-3,69 (3H, m), 3,59 (1H, dd, J = 10,0, 5,3 Hz).	492	2,07	B

[Tabla 7]

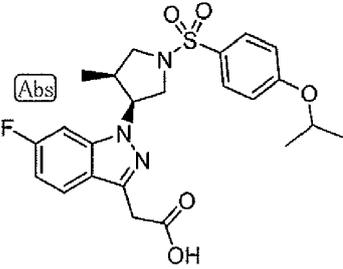
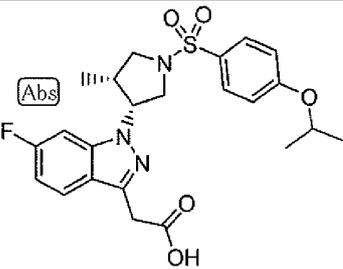
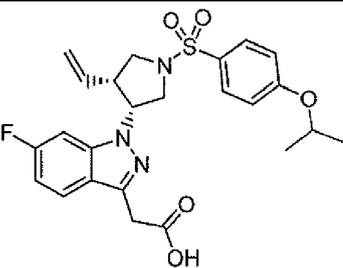
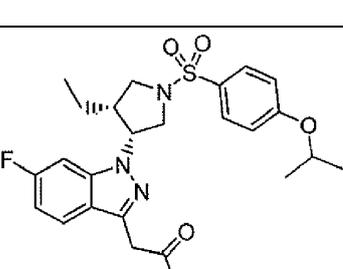
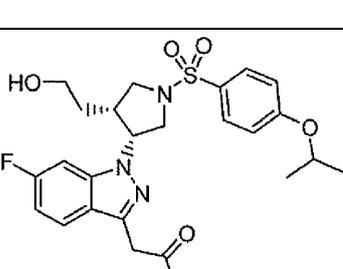
I-28 es un compuesto de referencia.

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

I-28 es un compuesto de referencia.					
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-31		(CDCl ₃) δ : 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,6, 4,8 Hz), 7,00-6,85 (2H, m), 6,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,69-4,61 (1H, m), 4,41 (1H, c, J = 7,9 Hz), 3,92 (2H, s), 3,79 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,74-3,55 (2H, m), 3,06 (1H, t, J = 9,1 Hz), 2,85-2,71 (1H, m), 1,39 (6H, d, J = 5,9 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,7 Hz).	476	2,23	B
I-32		(CDCl ₃) δ : 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,00-6,86 (2H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 5,49 (1H, td, J = 16,8, 6,6 Hz), 4,97 (1H, t, J = 6,4 Hz), 4,86 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,73-4,60 (2H, m), 4,03 (1H, dd, J = 11,2, 7,2 Hz), 3,78-3,67 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,35 (1H, t, J = 9,8 Hz), 2,72-2,55 (1H, m), 1,70-1,57 (1H, m), 1,53-1,43 (1H, m), 1,39 (6H, dd, J = 5,9, 2,1 Hz).	502	2,33	B
I-33		(CDCl ₃) δ : 7,81 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,33 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 4,3 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,95 (1H, td, J = 7,1, 2,7 Hz), 4,72-4,60 (1H, m), 4,04 (1H, dd, J = 11,2, 7,2 Hz), 3,81 (1 H, dd, J = 11,3, 2,9 Hz), 3,74 (2H, d, J = 2,1 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 9,0, 7,3 Hz), 3,23 (1H, t, J = 9,6 Hz), 2,76-2,58 (1H, m), 1,39 (6H, dd, J = 6,1, 1,8 Hz), 0,47 (3H, d, J = 6,9 Hz).	492	2,33	B
I-34		(DMSO-d ₆) δ : 7,75 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9,0, 5,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,2 Hz), 5,33 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,80-4,68 (1H, m), 3,89-3,80 (1H, m), 3,70-3,15 (5H, m), 1,32 (6H, dd, J = 5,6, 3,4 Hz), 2,39-2,22 (1H, m), 1,13-0,62 (3H, m), 0,57 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,52-0,37 (1H, m).	504	2,4	B
I-35		(DMSO-d ₆) δ : 7,78 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 12,6, 8,6 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,19-7,04 (3H, m), 5,41-5,30 (1H, m), 4,83-4,69 (1H, m), 3,95-3,82 (1H, m), 3,73-3,50 (4H, m), 3,20-3,07 (1H, m), 2,39-2,10 (1H, m), 1,34 (6H, d, J = 5,6 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,6 Hz).	458	2,16	B

[Tabla 8]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-36		(DMSO-d ₆) δ : 7,75 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 5,4 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1H, t, J = 8,9 Hz), 5,33-5,23 (1H, m), 4,82-4,67 (1H, m), 3,92-3,79 (1 H, m), 3,73-3,49 (3H, m), 3,17-3,04 (1H, m), 2,52-2,35 (1H, m), 1,32 (6H, d, J = 5,6 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,4 Hz).	476	2,23	B
I-37		(DMSO-d ₆) δ : 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,8, 5,3 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 10,1, 2,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (1H, td, J = 9,0, 2,1 Hz), 5,32-5,22 (1H, m), 4,83-4,67 (1H, m), 3,90-3,80 (1H, m), 3,73-3,49 (4H, m), 3,17-3,05 (1H, m), 1,33 (6H, dd, J = 5,9, 1,8 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,7 Hz).	476	2,23	B
I-38		(CDCl ₃) δ : 7,82 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,2, 4,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96-6,85 (2H, m), 5,08-4,96 (2H, m), 4,93-4,76 (2H, m), 4,74-4,60 (1H, m), 4,10-4,00 (1H, m), 3,83 (1H, dd, J = 11,8, 2,5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 2,3 Hz), 3,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,48 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,28-3,13 (1H, m), 1,40 (6H, dd, J = 6,1, 2,3 Hz).	488	2,27	B
I-39			490	2,32	B
I-40			506	1,94	B

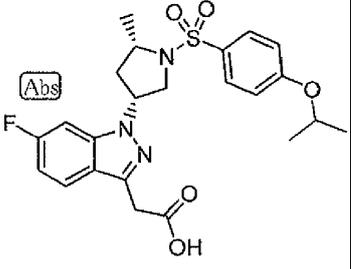
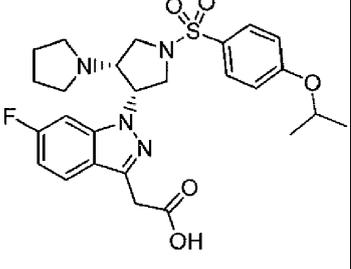
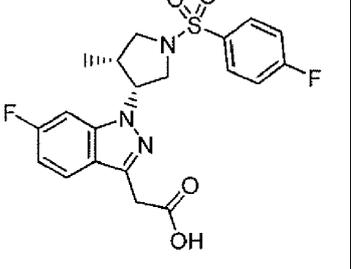
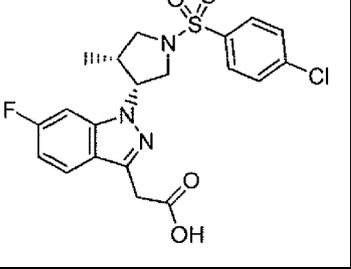
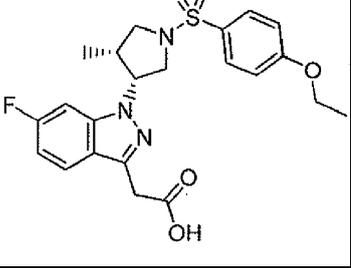
[Tabla 9]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-41			502	2,35	B
I-42			494	2,17	B
I-43			474	2,18	B
I-44			526	2,24	B
I-45			508	2,21	B

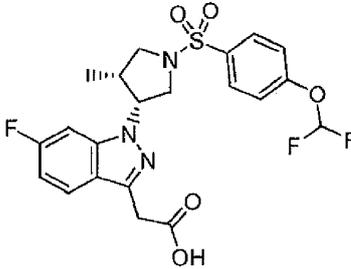
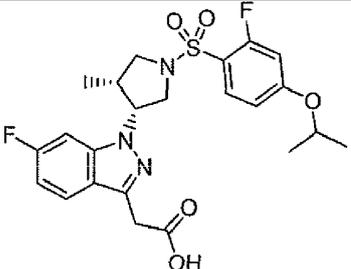
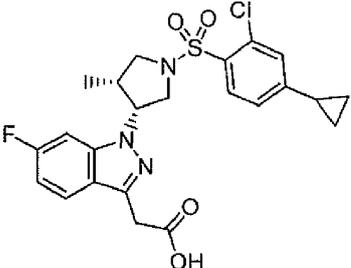
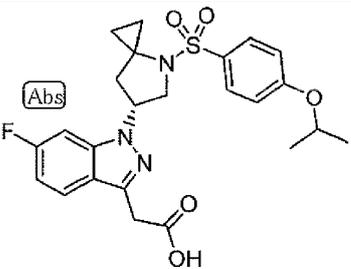
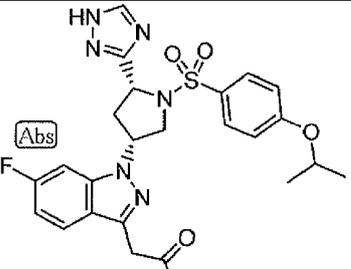
[Tabla 10]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-46		(CDCl ₃) δ : 7,82 (2H, d, J = 8,69 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,92, 5,11 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,85 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,02 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,00 Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,35 (1H, t, J = 8,46 Hz), 4,00 (2H, s), 3,95 (1H, d, J = 7,47 Hz), 3,85 (1H, dd, J = 11,06, 7,24 Hz), 3,70 (1H, t, J = 10,45 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 13,57, 7,02 Hz), 2,33 (1H, t, J = 9,07 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,25 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,10 Hz).	476	2,24	B
I-47			531	1,44	B
I-48		(DMSO-d ₆) δ : 7,94 (2H, dd, J = 8,39, 5,04 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,64, 5,12 Hz), 7,44-7,52 (3H, m), 6,97 (1H, t, J = 8,14 Hz), 5,28-5,33 (1H, m), 3,88-3,95 (1H, m), 3,65-3,53 (4H, m), 3,14 (1H, t, J = 10,16 Hz), 2,55-2,57 (1H, m), 0,31 (3H, d, J = 6,71 Hz).	436	1,93	A
I-49		(DMSO-d ₆) δ : 12,40 (1H, s), 7,88 (2H, dd, J = 8,31, 1,43 Hz), 7,73-7,64 (3H, m), 7,51 (1H, d, J = 10,07 Hz), 6,96 (1H, t, J = 8,98 Hz), 5,30 (1H, t, J = 6,29 Hz), 3,88-3,95 (1H, m), 3,51-3,67 (4H, m), 3,14 (1H, t, J = 9,57 Hz), 2,53-2,58 (1H, m), 0,31 (3H, d, J = 6,71 Hz).	452	2,03	A
I-50		(DMSO-d ₆) δ : 12,46 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 8,90 Hz), 7,66 (1 H, dd, J = 8,73, 5,20 Hz), 7,50 (1H, d, J = 10,07 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,73 Hz), 6,96 (1H, dt, J = 12,48, 4,70 Hz), 5,28 (1H, t, J = 6,38 Hz), 4,15 (2H, c, J = 6,94 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 11,16, 7,30 Hz), 3,52-3,63 (4H, m), 3,11 (1H, t, J = 9,82 Hz), 2,41-2,47 (1H, m), 1,29 (3H, c, J = 23,44 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,71 Hz).	462	2,01	A

[Tabla 11]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-51		(DMSO-d ₆) δ : 12,44 (1H, s), 7,94 (2H, d, J = 8,23 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,81, 5,46 Hz), 7,51 (1H, d, J = 10,07 Hz), 7,43 (1H, t, J = 72,52 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,73 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,64 Hz), 5,30 (1H, t, J = 6,13 Hz), 3,89 (1H, t, J = 5,62 Hz), 3,53-3,69 (4H, m), 3,15 (1H, t, J = 9,90 Hz), 2,54-2,56 (1H, m), 0,31 (3H, d, J = 6,71 Hz).	484	2,02	A
I-52		(DMSO-d ₆) δ : 12,43 (1H, s), 7,79 (1H, t, J = 8,64 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,73, 5,20 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,90 Hz), 6,94-7,09 (3H, m), 5,37 (1H, t, J = 5,96 Hz), 4,85-4,76 (1H, m), 3,96 (1H, dd, J = 11,16, 7,30 Hz), 3,58-3,77 (4H, m), 3,25 (1H, t, J = 9,82 Hz), 2,65 (1H, dt, J = 17,63, 6,67 Hz), 1,36 (6H, d, J = 6,04 Hz), 0,38 (3H, d, J = 6,55 Hz).	494	2,16	A
I-53		(DMSO-d ₆) δ : 12,48 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 8,23 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,48, 5,46 Hz), 7,55 (1H, d, J = 10,07 Hz), 7,41 (1H, s), 7,23 (1H, d, J = 8,23 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,06 Hz), 5,38 (1H, t, J = 6,04 Hz), 4,04-3,95 (1H, m), 3,82-3,65 (4H, m), 2,73-2,60 (1H, m), 2,09-2,00 (1H, m), 1,09 (2H, d, J = 7,05 Hz), 0,86 (2H, d, J = 4,87 Hz), 0,39 (3H, d, J = 6,55 Hz).	492	2,19	A
I-54		(CDCl ₃) δ : 7,90 (2H, d, J = 7,39 Hz), 7,69-7,58 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 7,39 Hz), 6,99-6,87 (2H, m), 5,07-4,91 (1H, m), 4,76-4,63 (1H, m), 4,30-4,12 (1H, m), 4,10-3,95 (3H, m), 2,14-1,86 (2H, m), 1,45-0,71 (10H, m).	488	2,32	B
I-55			529	1,85	B

[Tabla 12]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-56		(DMSO-d ₆) δ : 12,45 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 2,01 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,73, 1,34 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,64, 5,29 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9,57 Hz), 6,94-7,01 (2H, m), 5,31 (1H, t, J = 6,63 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,05 Hz), 3,93 (1H, dd, J = 11,58, 7,05 Hz), 3,48-3,65 (4H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,90 Hz), 2,54-2,62 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,97 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,55 Hz).	463	1,99	A
I-57		(DMSO-d ₆) δ : 12,41 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,90 Hz), 7,66 (1H, t, J = 6,80 Hz), 7,52 (1H, d, J = 10,24 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 5,29-5,41 (2H, m), 3,92 (1H, dd, J = 11,25, 6,88 Hz), 3,46-3,67 (4H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,99 Hz), 2,54-2,65 (1H, m), 1,34-1,37 (6H, m), 0,33 (2,9H, d, J = 6,55 Hz).	477	2,12	A
I-58		(DMSO-d ₆) δ : 12,46 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 7,22 Hz), 7,66-7,69 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 10,24 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,06 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,06 Hz), 5,35 (1H, t, J = 6,13 Hz), 4,90-4,83 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 11,75, 7,05 Hz), 3,78 (1H, d, J = 11,08 Hz), 3,45-3,67 (3H, m), 3,22 (1H, t, J = 9,74 Hz), 2,63-2,77 (1H, m), 1,35 (6H, d, J = 5,88 Hz), 0,36 (3H, d, J = 5,88 Hz).	501	2,11	A
I-59		(CDCl ₃) δ : 7,82 (2H, d, J = 8,24 Hz), 7,37 (1H, s), 6,98 (4H, d, J = 8,54 Hz), 5,35 (1H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,72 Hz), 4,13-4,01 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 11,13 Hz), 3,71 (2H, s), 3,65 (1H, t, J = 8,08 Hz), 3,22 (1H, t, J = 9,30 Hz), 2,63 (1 H, s), 1,38 (6H, d, J = 5,64 Hz), 0,48 (3H, d, J = 6,25 Hz).	476	2,29	B
I-60		(CDCl ₃) δ : 7,81 (2H, d, J = 8,85 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,02 Hz), 7,01 (4H, t, J = 7,70 Hz), 4,76 (1H, s), 4,65 (1H, dd, J = 12,05, 6,10 Hz), 4,01 (2H, s), 3,96-3,90 (4H, m), 2,43 (1H, t, J = 12,58 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,25 Hz), 1,40 (6H, d, J = 5,95 Hz).	476	2,3	B

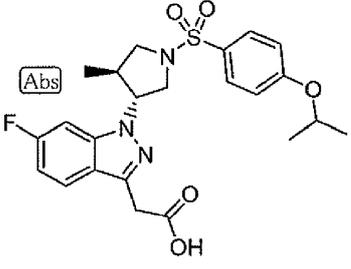
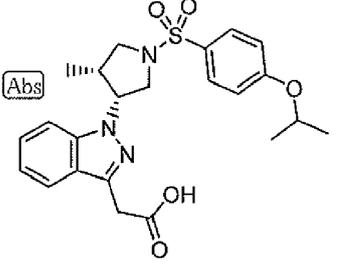
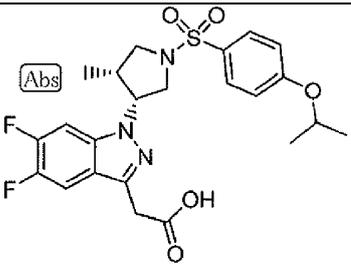
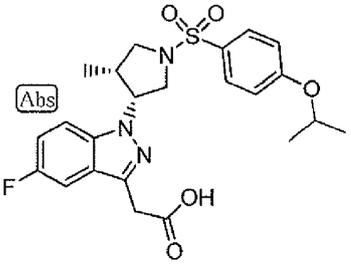
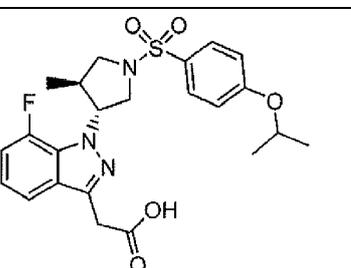
[Tabla 13]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-61		(CDCl ₃) δ : 7,82 (2H, d, J = 7,78 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,08 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,93 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,63 Hz), 6,98 (2H, d, J = 7,47 Hz), 6,04 (1H, s), 5,29 (2H, d, J = 1,37 Hz), 4,65 (1H, s), 3,99 (1H, t, J = 10,60 Hz), 3,71 (1H, s), 3,64 (2H, d, J = 7,47 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,61 Hz), 2,64 (1H, s), 1,38 (6H, d, J = 5,95 Hz), 0,47 (3H, d, J = 6,56 Hz).	492	2,4	B
I-62			472	2,3	B
I-63			472	2,3	B
I-64			492	1,93	B
I-85			519	2,2	B

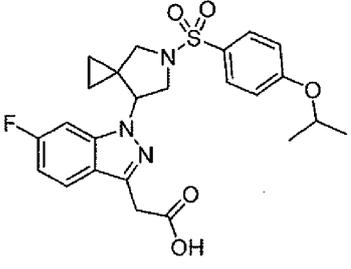
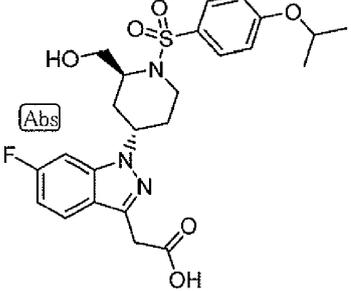
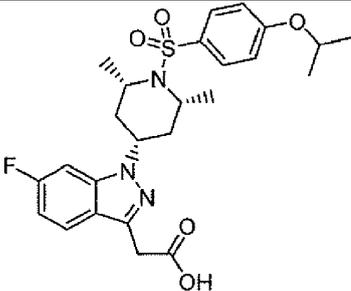
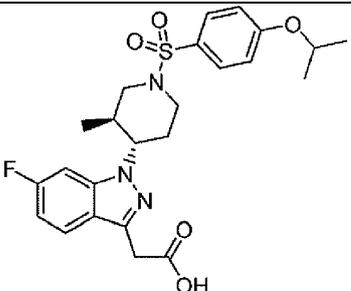
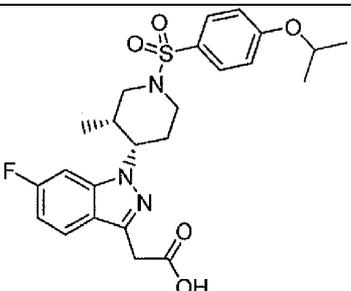
[Tabla 14]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-66			476	2,25	B
I-67			458	2,09	C
I-68			494	2,15	A
I-88			476	2,12	A
I-70		(CDCl ₃) δ : 7,75 (2H, d, J = 8,69 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 13,95, 9,53 Hz), 7,05 (2H, t, J = 6,25 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,85 Hz), 4,83 (1H, c, J = 7,57 Hz), 4,69-4,61 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,87 (1H, t, J = 8,69 Hz), 3,67 (2H, t, J = 7,40 Hz), 3,08 (1H, t, J = 8,69 Hz), 2,80 (1H, t, J = 6,79 Hz), 1,39 (6H, t, J = 3,05 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,71 Hz).	476	2,27	B

[Tabla 15]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-71			488	2,23	B
I-72		(DMSO-d ₆) δ : 7,79 (2H, d, J = 8,23 Hz), 7,69 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 10,74 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,73 Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,48 Hz), 4,98 (1H, s), 4,78-4,75 (2H, m), 4,11-4,08 (1H, m), 3,84-3,81 (3H, m), 3,80-3,76 (2H, m), 3,59-3,49 (1H, m), 2,00-1,96 (1H, m), 1,94-1,80 (1H, m), 1,74-1,71 (1H, m), 1,31 (6H, d, J = 5,20 Hz).	506	1,93	B
I-73			504	2,32	B
I-74			490	2,31	B
I-75			490	2,3	B

[Tabla 16]

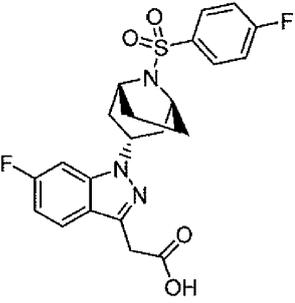
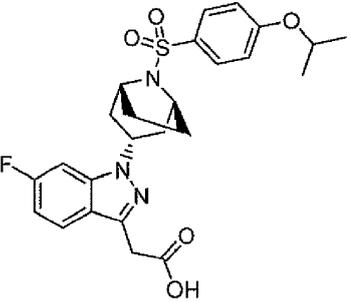
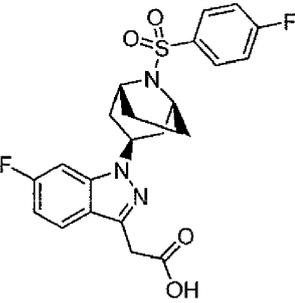
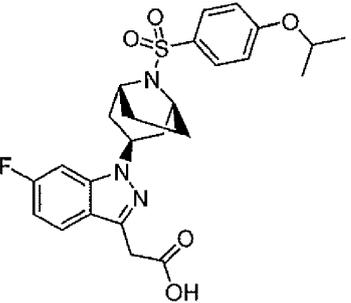
I-72 a I-75 son compuestos de referencia.

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-76			490	2,29	B
I-77			450	2,08	B
I-78			490	2,27	B
I-79			450	2,06	B

[Tabla 17]

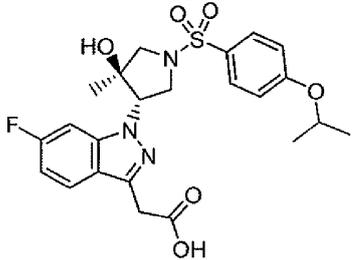
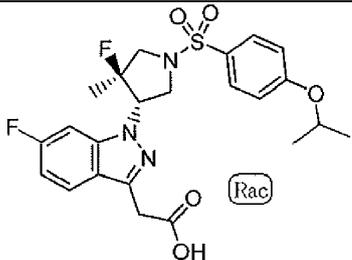
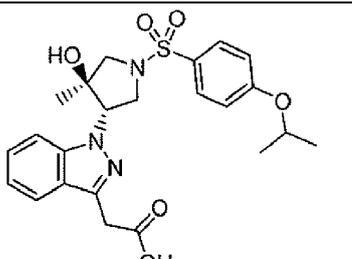
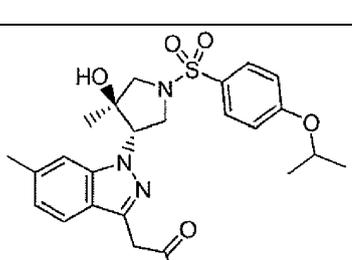
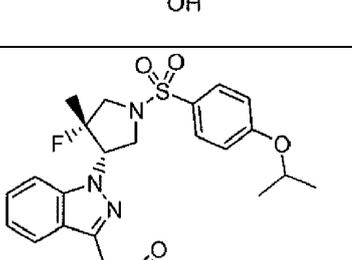
Estos compuestos son ejemplos de referencia.

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Estos compuestos son ejemplos de referencia.					
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-80			462	2,1	B
I-81			502	2,32	B
I-82			462	2,15	B
I-83			502	2,35	B

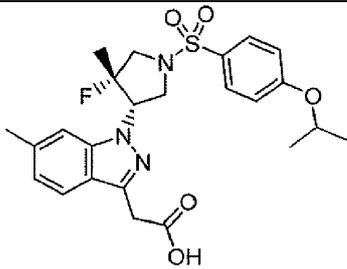
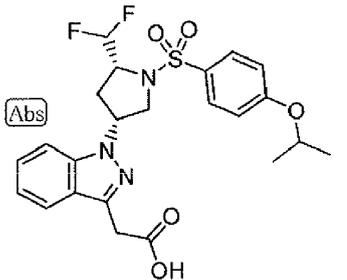
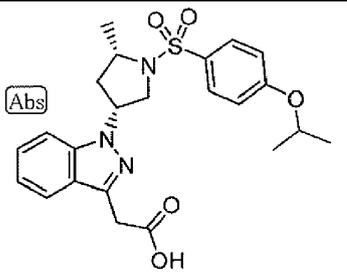
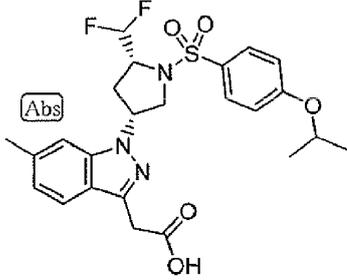
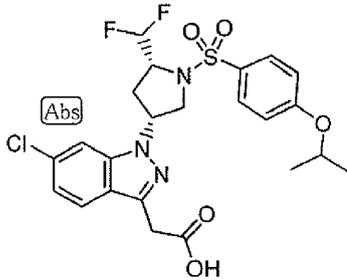
[Tabla 18]

Estos compuestos son ejemplos de referencia.					
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS

Estos compuestos son ejemplos de referencia.					
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-84			492,45	1,86	A
I-85			494,26	2,15	A
I-86			474,12	1,81	A
I-87			488,15	1,9	A
I-88			476,16	2,09	A

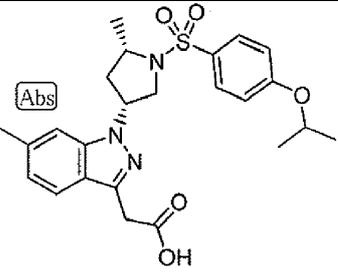
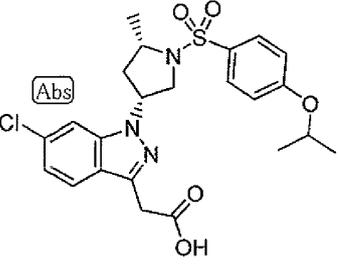
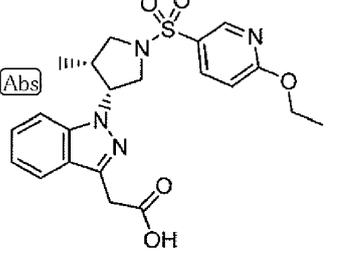
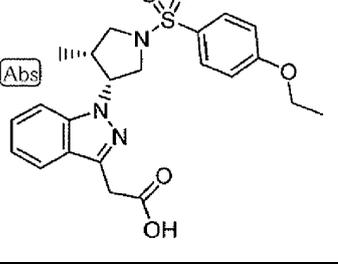
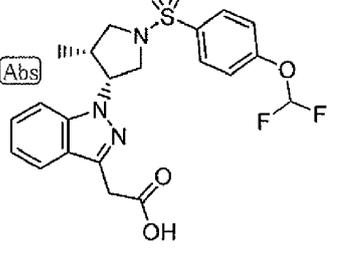
[Tabla 19]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-89			290,17	2,19	A
I-90			494	2,26	B
I-91			458	2,21	B
I-92			508	2,35	B
I-93			528	2,41	B

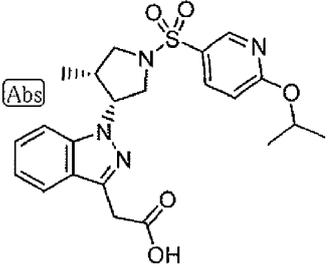
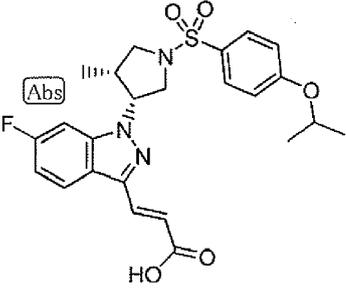
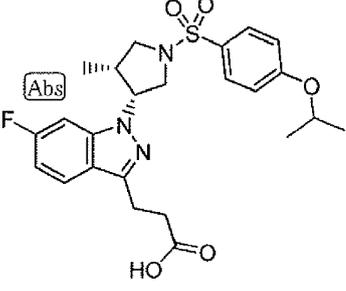
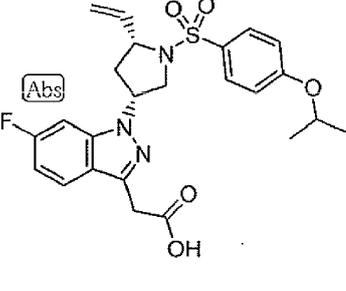
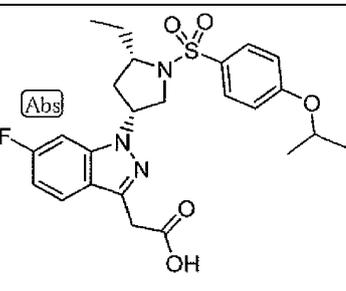
[Tabla 20]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

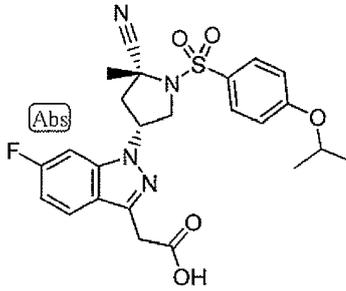
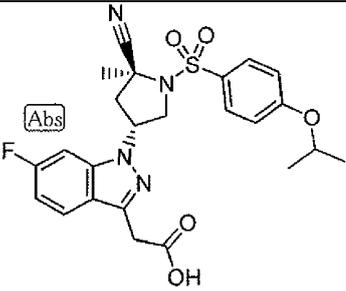
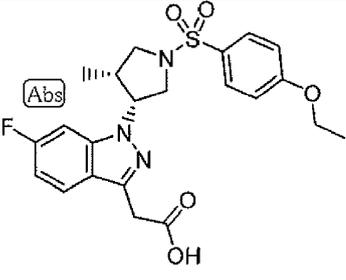
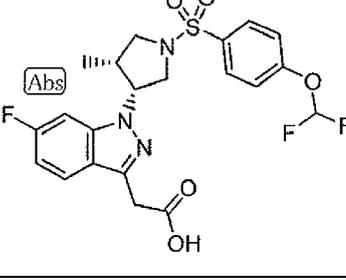
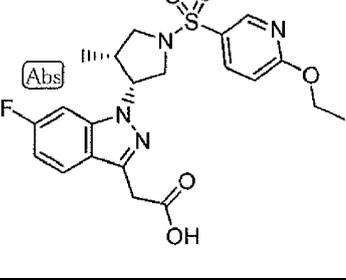
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-94			472	2,32	B
I-95			492	2,39	B
I-96		(DMSO-d ₆) δ : 8,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,7, 1,4 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 10,6, 7,1 Hz), 3,67-3,49 (4H, m), 3,19-3,11 (1H, m), 2,65-2,54 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 6,7 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,4 Hz).	445,3	1,99	P
I-97		(DMSO-d ₆) δ : 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,15-7,05 (3H, m), 5,34 (2H, s), 4,16 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,93-3,86 (1H, m), 3,70-3,53 (4H, m), 3,17-3,10, (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 6,7 Hz), 0,28 (3H, d, J = 6,6 Hz).	444,3	2,03	P
I-98		(DMSO-d ₆) δ : 7,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,68-7,59 (2H, m), 7,43-7,31 (4H, m), 7,08 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,36 (1H, t, J = 5,9 Hz), 3,97-3,89 (1H, m), 3,70-3,54 (4H, m), 3,21-3,14 (1H, m), 0,29 (3H, d, J = 6,7 Hz).	466,3	2,03	P

[Tabla 21]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

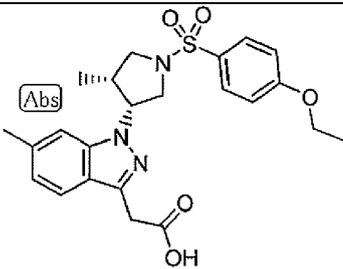
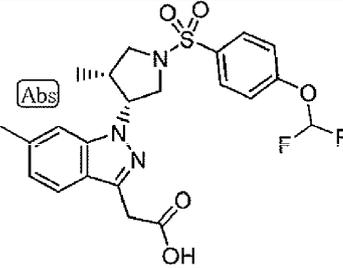
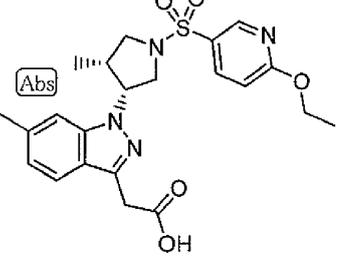
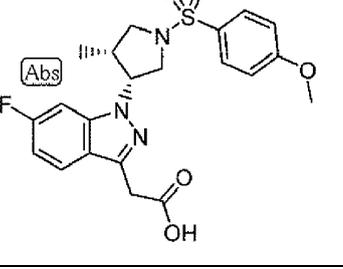
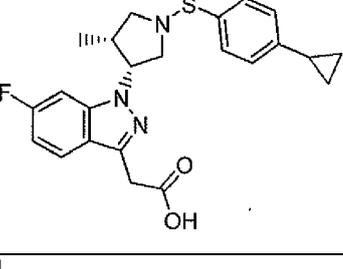
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-99		(DMSO-d ₆) δ : 8,63 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,41-5,33 (2H, m), 3,98-3,91 (1H, m), 3,68-3,47 (4H, m), 3,19-3,12 (1H, m), 2,65-2,53 (1H, m), 1,36 (6H, dd, J = 6,1, 3,4 Hz), 0,30 (3H, d, J = 6,7 Hz).	459,3	2,14	P
I-100		(DMSO-d ₆) δ : 8,09 (1H, dd, J = 8,9, 5,1 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 9,8, 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,15-7,09 (3H, m), 6,57 (1H, d, J = 16,3 Hz), 5,47-5,40 (1H, m), 4,80-4,70 (1H, m), 3,92-3,86 (1H, m), 3,65-3,59 (2H, m), 3,28-3,19 (1H, m), 2,63-2,51 (1H, m), 1,30 (6H, dd, J = 7,6, 6,2 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,7 Hz).	488,3	2,24	P
I-101		(DMSO-d ₆) δ : 7,78-7,71 (3H, m), 7,48 (1H, dd, J = 10,2, 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (1H, td, J = 9,0, 1,8 Hz), 5,30-5,25 (1H, m), 4,79-4,71 (1H, m), 3,89-3,83 (1H, m), 3,62-3,52 (2H, m), 3,20-3,13 (1H, m), 3,05-2,95 (1H, m), 2,88-2,78 (1H, m), 2,54-2,40 (1H, m), 1,32 (6H, dd, J = 6,0, 3,4 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,6 Hz).	490,3	2,28	P
I-102		(CDCl ₃) δ : 7,87-7,81 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J = 8,73, 5,04 Hz), 7,07-7,01 (2H, m), 7,00-6,88 (2H, m), 6,04-5,90 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 16,95 Hz), 5,18 (1H, d, J = 10,24 Hz), 4,78-4,55 (2H, m), 4,34 (1H, dd, J = 15,61, 7,72 Hz), 4,03-3,91 (3H, m), 3,77 (1H, dd, J = 11,25, 8,56 Hz), 2,64-2,47 (2H, m), 1,44 (6H, d, J = 6,21 Hz).	488	2,29	B
I-103		(CDCl ₃) δ : 7,87 (2H, d, J = 8,90 Hz), 7,67-7,57 (1H, m a), 7,07 (2H, d, J = 8,90 Hz), 6,96-6,85 (1H, m a), 6,74 (1H, d, J = 8,73 Hz), 4,78-4,67 (1H, m), 4,33-4,19 (1H, m), 4,02-3,82 (4H, m), 3,71-3,60 (1H, m), 2,51-2,24 (2H, m), 1,85-1,58 (2H, m), 1,45 (6H, dd, J = 6,04, 1,85 Hz), 1,04-0,83 (3H, m).	490	2,37	B

[Tabla 22]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-104		(CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,85 Hz), 7,62-7,51 (1H, m), 6,92 (5H, d, J = 8,85 Hz), 5,11-4,99 (1H, m), 4,67-4,57 (1H, m), 4,06-3,96 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,69-3,57 (1H, m), 3,28-3,15 (1H, m), 2,64-2,52 (1H, m), 2,01 (3H, s), 1,36 (6H, dd, J = 6,10, 1,53 Hz).	501	2,15	B
I-105		(CDCl ₃) δ : 7,84 (2H, d, J = 9,06 Hz), 7,66-7,59 (1H, m), 7,03-6,89 (4H, m), 5,12-5,04 (1H, m), 4,69-4,60 (1H, m), 3,96 (2H, s a), 3,88-3,82 (2H, m), 2,92-2,84 (2H, m), 2,01 (3H, s), 1,38 (6H, d, J = 6,04 Hz).	501	2,24	B
I-106			462	2,12	B
I-107			484	2,11	B
I-108			463	2,09	B

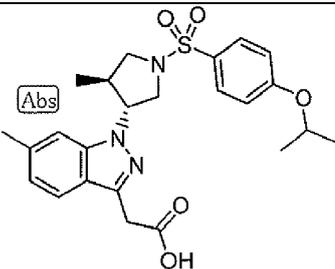
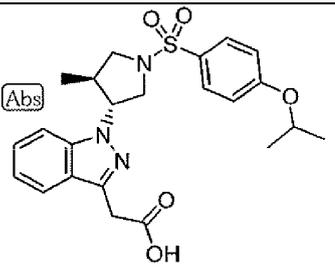
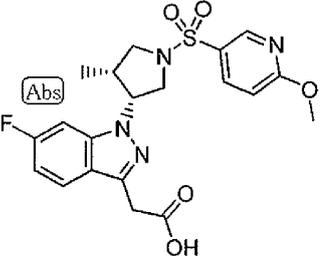
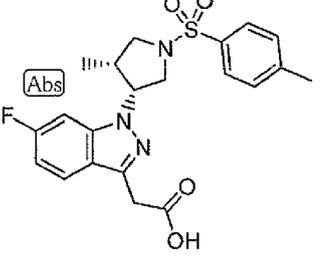
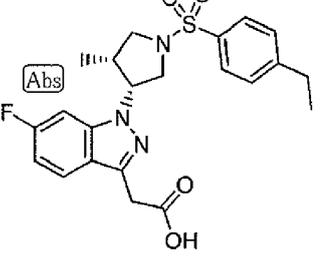
[Tabla 23]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-109			458	2,19	B
I-110			480	2,17	B
I-111			459	2,16	B
I-112			448	1,99	B
I-113			458	2,2	B

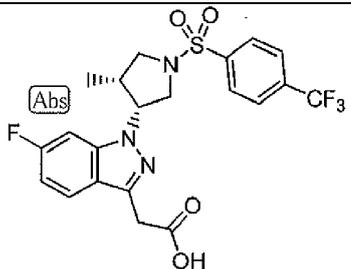
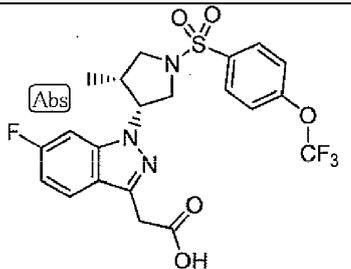
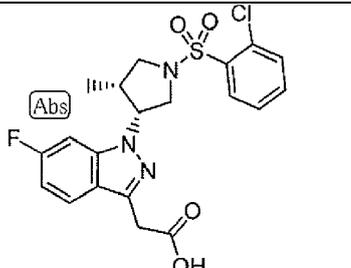
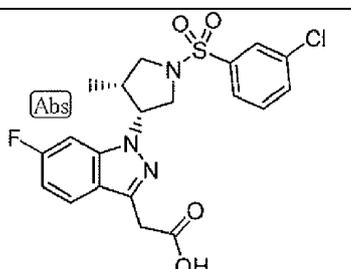
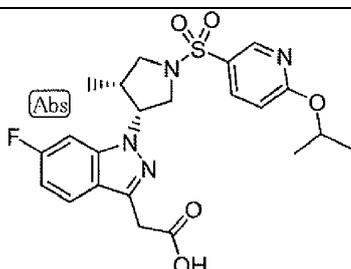
[Tabla 24]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-114			472	2,3	B
I-115			458	2,2	B
I-116			449	1,95	B
I-117			432	2,08	B
I-118			446	2,21	B

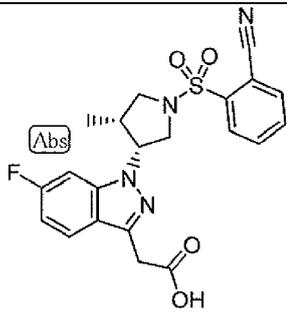
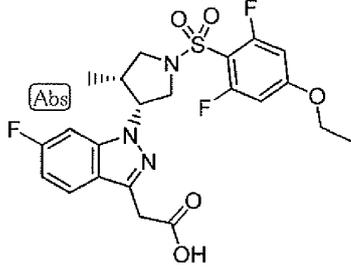
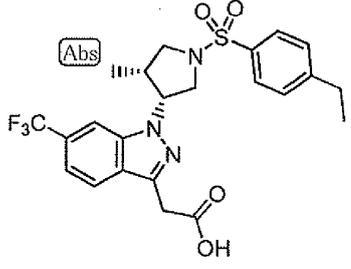
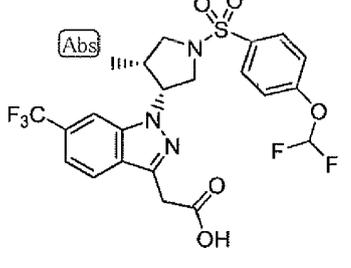
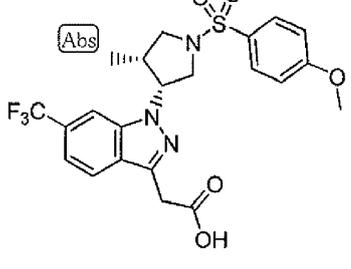
[Tabla 25]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-119			486	2,24	B
I-120			502	2,28	B
I-121			452	2,08	B
I-122			452	2,15	B
I-123			477	2,23	B

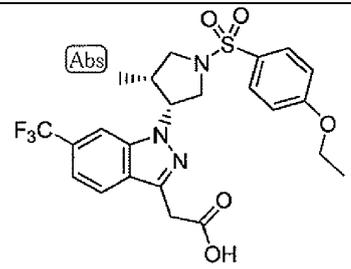
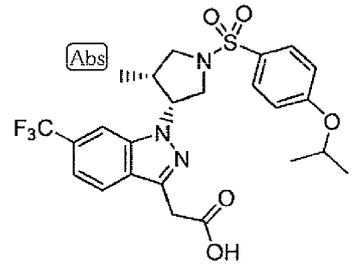
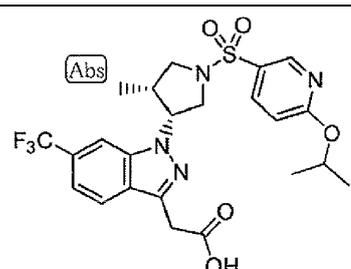
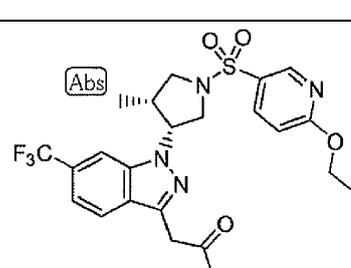
[Tabla 26]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

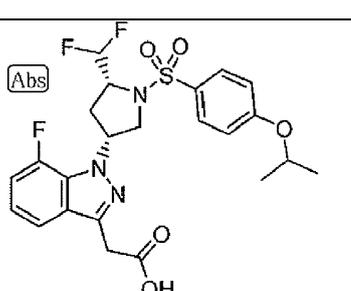
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-124			443	1,92	B
I-125			498	2,17	B
I-126			496	2,38	B
I-127			534	2,28	B
I-128			498	2,19	B

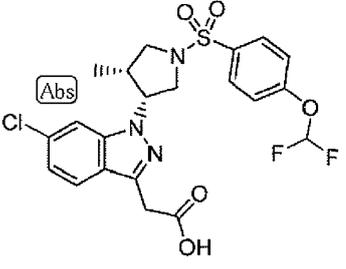
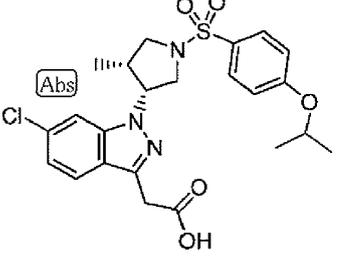
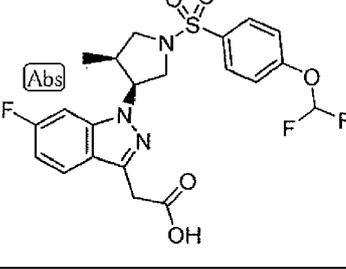
[Tabla 27]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

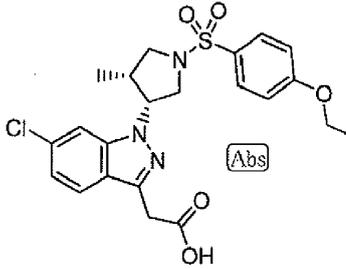
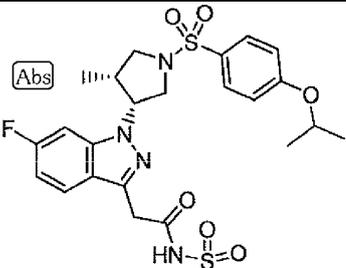
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-129			512	2,3	B
I-130			526	2,4	B
I-131			527	2,41	B
I-132			513	2,29	B

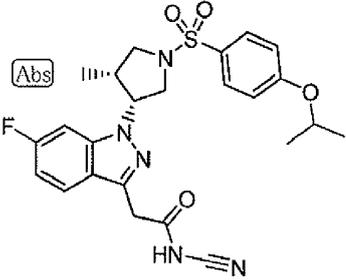
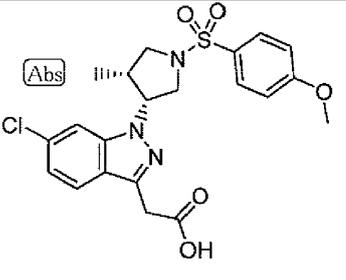
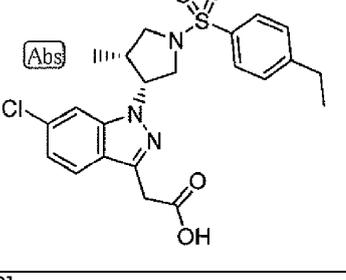
[Tabla 28]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-133		(CDCl ₃) δ : 8,00 (1H, d, J = 8,39 Hz), 7,84 (2H, t, J = 5,95 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,78 Hz), 7,04 (3H, d, J = 9,00 Hz), 6,20 (1H, t, J = 57,50 Hz), 4,92-4,89 (1H, m), 4,76-4,73 (1H, m), 4,69 (1H, t, J = 6,10 Hz), 4,24-4,07 (1H, m), 4,03 (2H, s), 3,79-3,70 (1H, m), 2,94-2,91 (1H, m), 2,46 (1H, s), 1,42 (6H, dd, J = 5,95, 0,76 Hz).	512	2,3	B

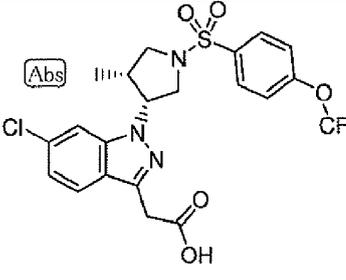
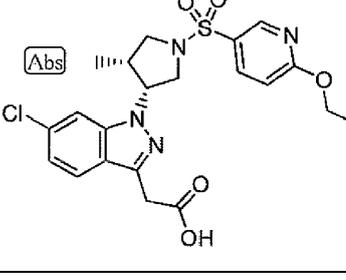
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-134		(CDCl ₃) δ : 7,93 (2H, d, J = 8,54 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,69 Hz), 7,31 (3H, t, J = 7,24 Hz), 7,10 (1H, d, J = 10,07 Hz), 6,68 (1H, t, J = 73,51 Hz), 4,99-4,95 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 10,98, 6,86 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 12,12, 9,84 Hz), 3,71 (1H, d, J = 7,93 Hz), 3,67 (2H, s), 3,24 (1H, t, J = 9,84 Hz), 2,75-2,71 (1H, m), 1,25-1,24 (1H, m), 0,47 (3H, d, J = 7,17 Hz).	500	2,2	B
I-135		(CDCl ₃) δ : 7,81 (2H, d, J = 7,78 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,33 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 8,39 Hz), 6,98 (2H, d, J = 7,93 Hz), 4,97-4,93 (1H, m), 4,67-4,63 (1H, m), 4,03 (1H, dd, J = 10,90, 7,55 Hz), 3,82 (1H, t, J = 7,17 Hz), 3,73 (2H, s), 3,68 (1H, t, J = 8,31 Hz), 3,23 (1H, t, J = 9,46 Hz), 2,68-2,64 (1H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,25 Hz), 0,47 (3H, d, J = 6,86 Hz).	492	2,33	B
I-136			484	2,11	B

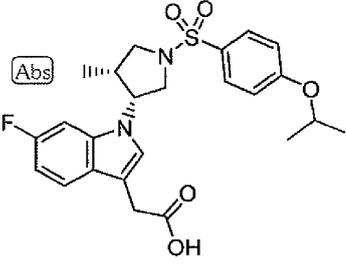
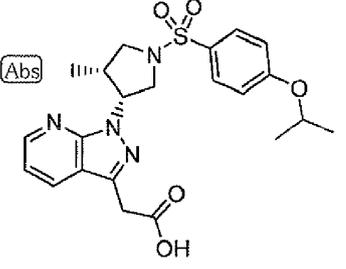
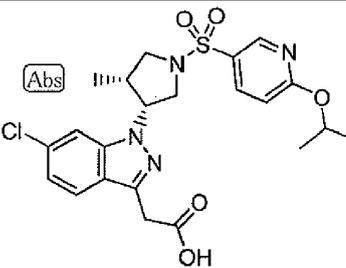
[Tabla 29]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-137			478	2,23	B
I-138		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ : 1,32 (6H, s a), 2,35 (1H, m), 3,15-3,27 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,68 (1H, m), 3,77-3,84 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,76 (1H, m), 5,39 (1H, m), 5,75 (1H, s a), 7,01 (1H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 7,49-7,57 (1H, m), 7,66-7,75 (2H, m), 7,75-7,84 (2H, m).			

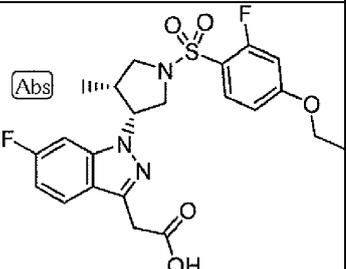
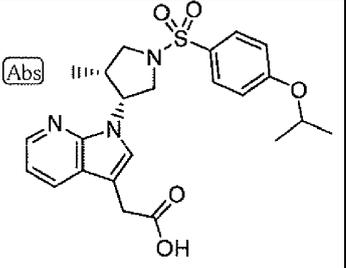
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-139		1H-RMN (DMSO-D6) δ : 0,31 (3H, d, J = 5,6 Hz), 1,32 (6H, s), 2,38 (1H, s a), 3,17-3,90 (m), 4,75 (1H, m), 5,31 (1H, a), 5,75 (1H, s a), 7,01 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,72 (1H, m), 7,79 (2H, d, J = 8,1 Hz).			
I-140			464	2,1	B
I-141			462	2,31	B

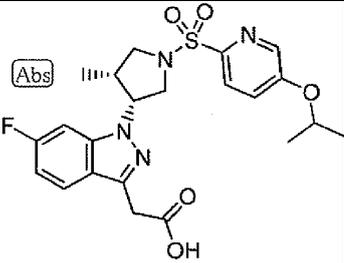
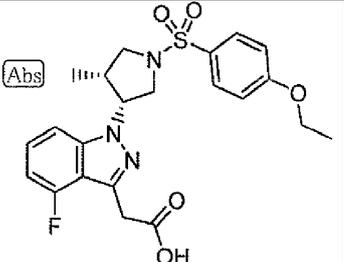
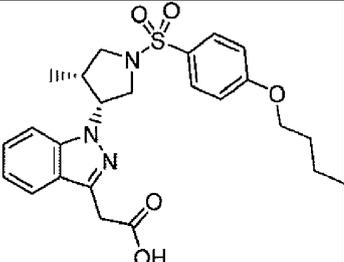
[Tabla 30]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-142			518	2,36	B
I-143			479	2,19	B

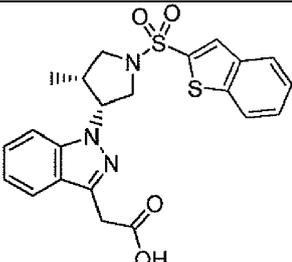
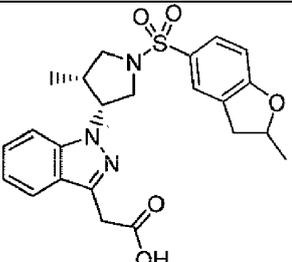
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-144		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 0,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 2,46-2,56 (m, 1H), 3,07 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,60-3,66 (m, 3H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,62-4,71 (m, 1H), 4,74-4,78 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,88 (ddd, J = 18,0, 9,2, 2,0 Hz, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 7,81-7,84 (m, 2H).			
I-145		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,48 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,08 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,9 Hz), 5,65-5,57 (1H, m), 4,75-4,66 (1H, m), 4,10-4,01 (1H, m), 3,88-3,79 (3H, m), 3,76-3,66 (1H, m), 3,39-3,30 (1H, m), 2,75-2,62 (1H, m), 1,46-1,41 (6H, m), 0,51 (3H, d, J = 6,7 Hz).			
I-146		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,76 (1H, t, J = 4,19 Hz), 8,05-7,99 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,69 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,85 Hz), 5,39-5,35 (1H, m), 5,00 (1H, t, J = 5,49 Hz), 4,05 (1H, s), 3,87 (1H, d, J = 10,83 Hz), 3,74 (2H, s), 3,72-3,70 (1H, m), 3,27 (1H, t, J = 9,84 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 10,68, 6,71 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,25 Hz), 0,49 (4H, d, J = 6,71 Hz).			

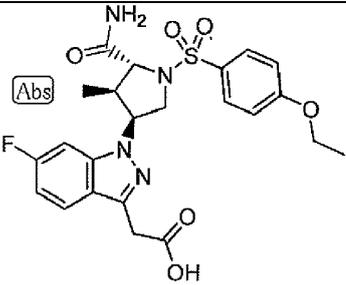
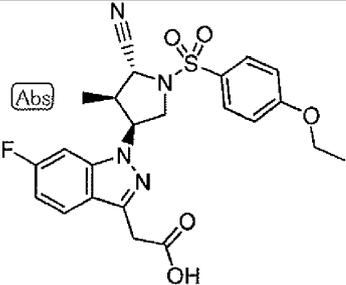
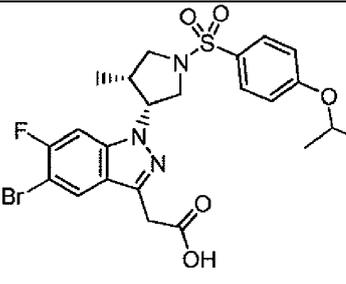
[Tabla 31]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-147					
I-148		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,24 (1H, dd, J = 4,7, 1,5 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,08-7,00 (3H, m), 6,91 (1H, s), 5,58-5,52 (1H, m), 4,72-4,62 (1H, m), 3,82-3,67 (4H, m), 3,60 (1H, dd, J = 9,9, 8,2 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 9,9, 9,9 Hz), 2,60-2,48 (1H, m), 1,40 (6H, d, J = 6,0 Hz), 0,52 (3H, d, J = 6,9 Hz).			

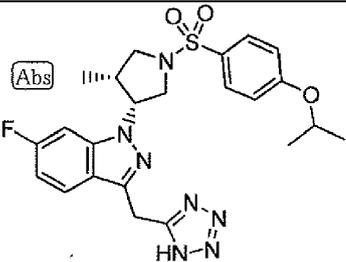
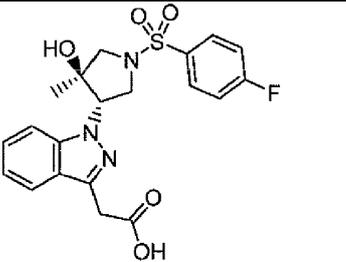
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-149			477	2,06	B
I-150		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ : 7,83-7,71 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,48-7,44 (1H, m), 7,35-7,29 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84-6,79 (1H, m), 5,39-5,28 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,92-3,82 (1H, m), 3,64-3,51 (3H, m), 3,10 (1H, t, J = 9,9 Hz), 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,29 (3H, t, J = 5,3 Hz).	462	2,07	B
I-151			472	2,36	B

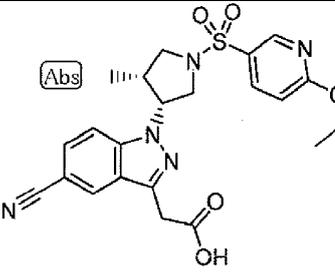
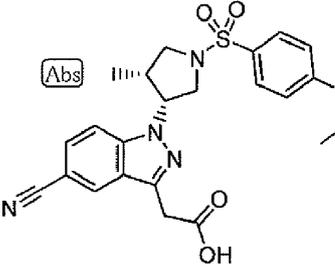
[Tabla 32]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-152			456	2,16	B
I-153			456	2,02	B

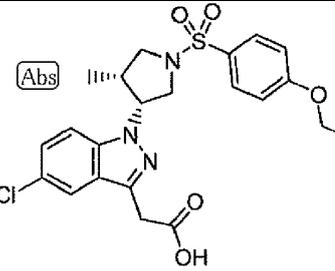
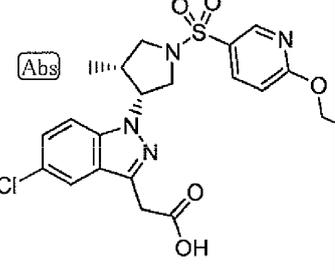
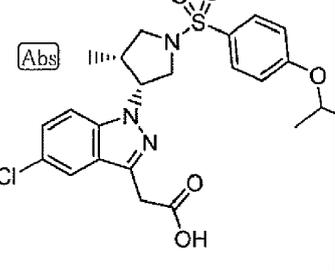
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-154		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,51 (1H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-6,86 (2H, m), 5,87-5,82 (1H, m), 5,02-4,96 (1H, m), 4,32-4,25 (1H, m), 4,19-4,00 (3H, m), 3,81-3,61 (4H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 3,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,26 (3H, d, J = 7,0 Hz).	505	1,66	B
I-155		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62-7,56 (1H, m), 7,07-6,89 (4H, m), 4,98-4,91 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,16-4,03 (3H, m), 4,02-3,85 (1H, m), 3,71-3,60 (2H, m), 3,07-2,94 (1H, m), 1,46 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,70 (3H, d, J = 6,8 Hz).	487	2,05	B
I-156		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,82 (3H, d, J = 8,66 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,66 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,78 Hz), 4,91-4,88 (1H, m), 4,68-4,65 (1H, m), 4,05 (1H, dd, J = 10,98, 7,72 Hz), 3,83 (1H, d, J = 11,04 Hz), 3,70 (2H, s), 3,68-3,66 (1H, m), 3,21 (1H, t, J = 9,85 Hz), 2,64 (1H, s), 1,40 (6H, dd, J = 5,83, 2,57 Hz), 0,45 (3H, d, J = 6,78 Hz).	554 556	2,38	B

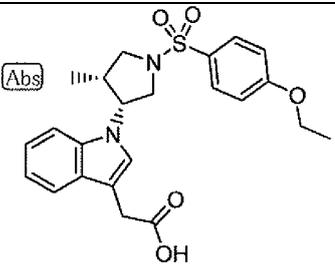
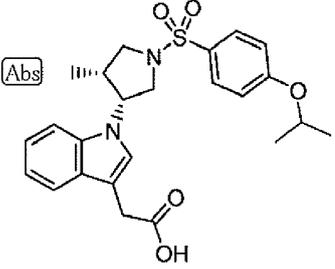
[Tabla 33]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-157		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,77 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,58-7,49 (2H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,97 (1H, td, J = 9,1, 2,1 Hz), 5,33-5,29 (1H, m), 4,74-4,65 (1H, m), 4,40 (2H, s), 3,84 (1H, dd, J = 11,2, 7,3 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 11,3, 2,5 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 9,3, 7,4 Hz), 3,17 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,45-2,33 (1H, m), 1,27 (6H, d, J = 5,3 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,7 Hz).	500	2,46	B
I-158		¹ H-RMN (DMSO-D6) δ : 7,96-7,91 (2H, m), 7,67-7,56 (2H, m), 7,48-7,33 (3H, m), 7,09 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,38 (1H, s), 5,03-4,97 (1H, m), 4,07-3,99 (1H, m), 3,70-3,62 (3H, m), 0,53 (3H, s).			C

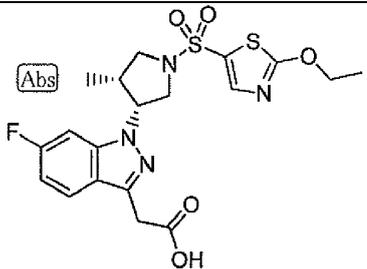
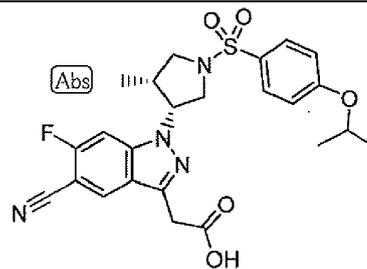
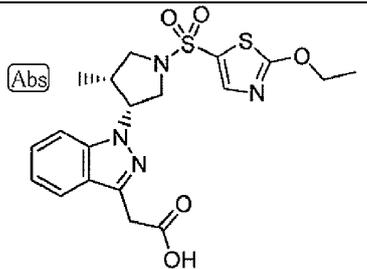
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-159		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,79 (1H, d, J = 2,01 Hz), 8,07 (1H, s), 8,05 (1H, dd, J = 8,53, 2,51 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,78, 1,51 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,53 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,78 Hz), 5,13-5,11 (1H, m), 4,49 (2H, c, J = 6,94 Hz), 4,19 (1H, dd, J = 11,42, 7,15 Hz), 3,89 (1H, d, J = 11,29 Hz), 3,80 (2H, d, J = 3,76 Hz), 3,77-3,75 (1H, m), 3,27 (1H, t, J = 10,04 Hz), 2,82-2,79 (1H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,03 Hz), 0,48 (3H, d, J = 6,78 Hz).	470	1,93	B
I-160		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,05 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 8,78 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,78, 1,51 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,53 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,78 Hz), 5,06 (1H, d, J = 4,77 Hz), 4,14 (2H, c, J = 6,94 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 11,54, 7,28 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 11,54, 2,51 Hz), 3,75 (2H, s), 3,70 (1H, t, J = 8,16 Hz), 3,22 (1H, t, J = 10,04 Hz), 2,72-2,70 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 6,90 Hz), 0,45 (3H, d, J = 6,78 Hz).	469	1,96	B

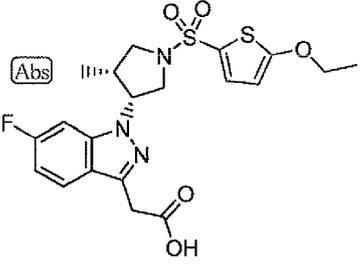
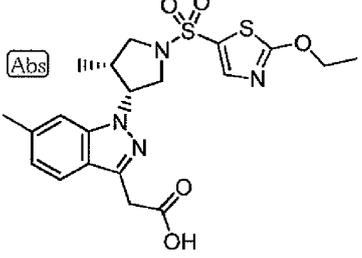
[Tabla 34]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-161		1H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 1,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 5,36 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,15 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 11,3, 7,4 Hz), 3,70-3,53 (4H, m), 3,09 (1H, t, J = 10,0 Hz), 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,25 (3H, d, J = 6,8 Hz).	478	2,19	B
I-162		1H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,73-7,68 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 9,0, 1,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,39 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,99-3,92 (1H, m), 3,66-3,50 (4H, m), 3,13-3,07 (1H, m), 2,65-2,55 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,27 (3H, d, J = 6,8 Hz).	479	2,16	B
I-163		1H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,78-7,67 (4H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 1,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 5,37 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,80-4,74 (1H, m), 3,90-3,85 (1H, m), 3,73-3,53 (4H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,0 Hz), 1,34 (6H, dd, J = 6,0, 3,3 Hz), 0,26 (3H, d, J = 6,7 Hz).	492	2,3	B

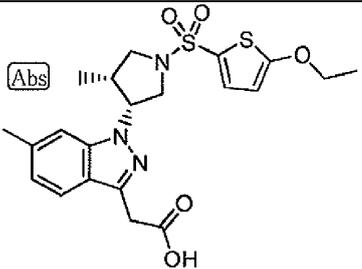
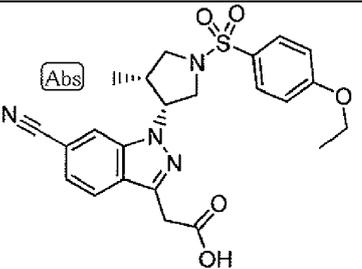
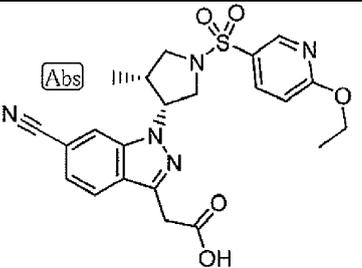
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-164		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,31 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,43-2,45 (m, 1H), 2,93 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,56-3,59 (m, 3H), 3,78 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,12-5,14 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,00 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H).	443	2,18	P
I-165		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 2,44 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 3,52-3,62 (m, 5H), 3,77 (dd, J = 10,9, 6,7 Hz, 1H), 4,77-4,80 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,7 Hz, 2H).	457	2,3	P

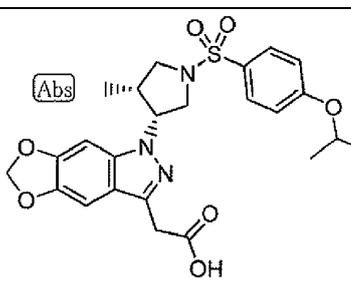
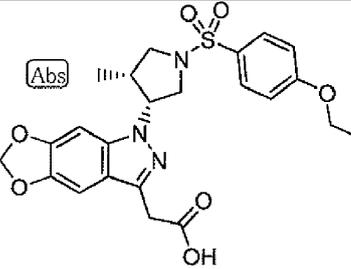
[Tabla 35]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-166			469	2,07	B
I-167		1H-RMN (CDCl3) δ : 8,01 (1H, d, J = 6,02 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,78 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,03 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,78 Hz), 4,92 (1H, t, J = 5,77 Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 4,05 (1H, dd, J = 11,42, 7,40 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 11,42, 2,38 Hz), 3,74 (2H, s), 3,69 (1H, t, J = 8,28 Hz), 3,21 (1H, t, J = 9,91 Hz), 2,68 (2H, dd, J = 11,04, 7,53 Hz), 1,40 (6H, dd, J = 6,02, 2,76 Hz), 0,48 (3H, d, J = 6,78 Hz).	501	2,15	B
I-168			451	2,01	B

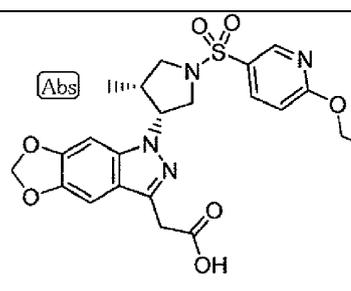
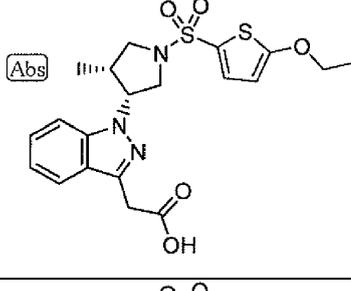
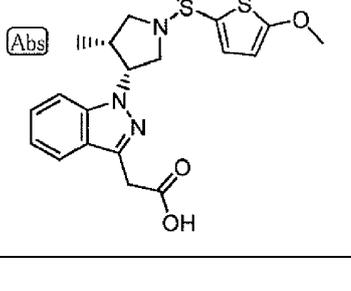
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-169			468	2,12	B
I-170			465	2,14	B

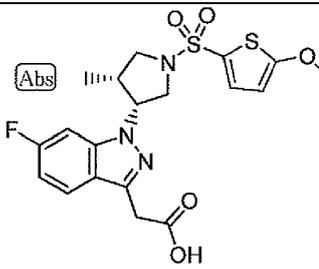
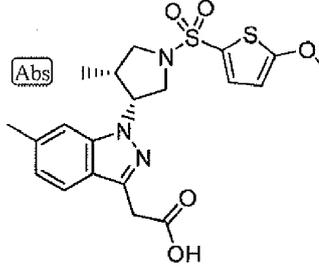
[Tabla 36]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-171			464	2,19	B
I-172		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 8,37 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 1,2 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 5,46 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,15 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 11,4, 7,4 Hz), 3,75-3,55 (4H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,5 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,27 (3H, d, J = 6,7 Hz).	469	1,98	B
I-173			470	1,94	B

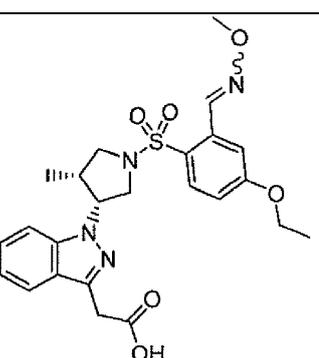
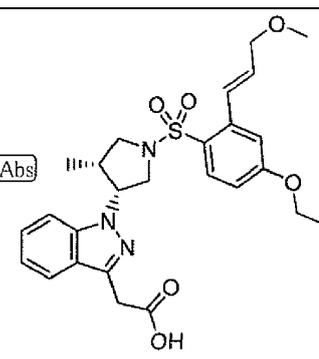
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-174			502	2,1	B
I-175			488	1,99	B

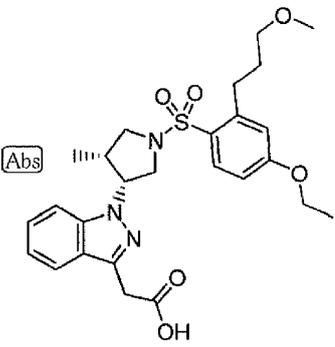
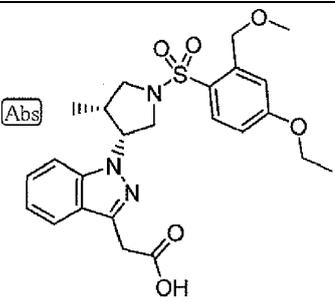
[Tabla 37]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-176			489	2	B
I-177			450	2,07	B
I-178			436	1,93	B

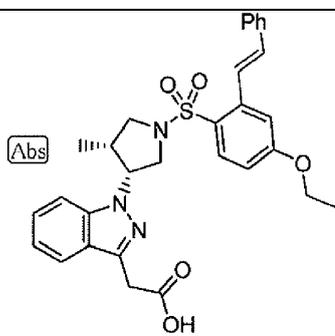
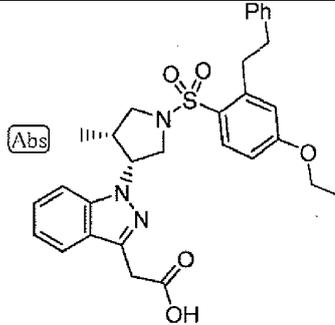
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-179			454	1,98	B
I-180			450	2,06	B

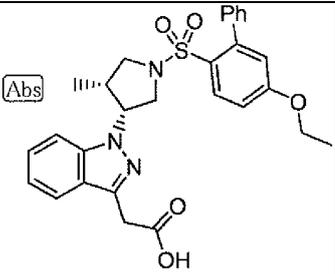
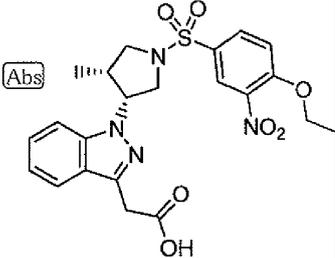
[Tabla 38]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-181		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ : 8,88 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (2H, t, J = 9,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,43-5,38 (1H, m), 4,17 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,96-3,89 (4H, m), 3,70 (2H, d, J = 2,8 Hz), 3,63-3,58 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,33 (3H, d, J = 6,5 Hz).	501	2,27	B
I-182		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,34 (1H, td, J = 10,5, 5,4 Hz), 5,41-5,37 (1H, m), 4,18 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,03-4,00 (2H, m), 3,92-3,86 (1H, m), 3,79-3,69 (3H, m), 3,59 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,24-3,19 (4H, m), 2,62-2,55 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,5 Hz).	514	2,2	B

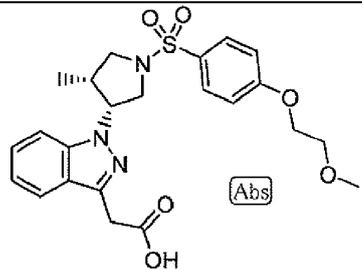
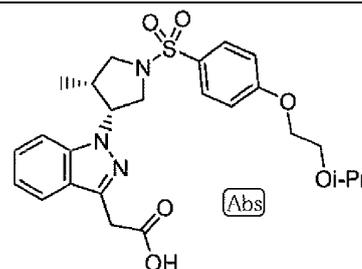
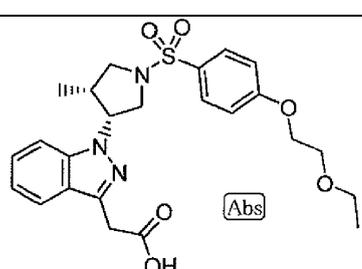
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-183		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,71-7,64 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,99-6,94 (2H, m), 5,48-5,43 (1H, m), 4,13 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,98-3,93 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,68 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,60 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,24-3,17 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,73-2,64 (1 H, m), 1,91-1,82 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,5 Hz).	516	2,23	B
I-184		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,63 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,46-5,42 (1H, m), 4,83 (2H, s), 4,14 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,98-3,92 (1H, m), 3,80-3,59 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,16 (1H, t, J = 9,6 Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,34 (3H, d, J = 6,7 Hz).	488	2,16	B

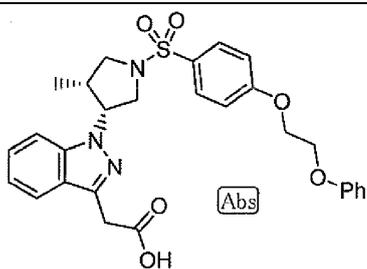
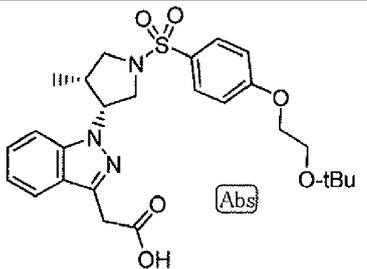
[Tabla 39]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-185		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 8,05-7,97 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,40-7,20 (7H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 5,39-5,34 (1H, m), 4,22 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,93-3,88 (1H, m), 3,76-3,58 (5H, m), 3,23 (1H, t, J = 9,5 Hz), 2,61-2,53 (1H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,27 (3H, d, J = 6,7 Hz).	546	2,52	B
I-186		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 8,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70-7,63 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,29 (4H, m), 7,20-7,05 (3H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,48-5,43 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,01-3,95 (1H, m), 3,78-3,59 (4H, m), 3,27-3,18 (3H, m), 2,97-2,90 (2H, m), 2,74-2,64 (1H, m), 1,35 (3H, t, J = 6,7 Hz), 0,35 (3H, d, J = 6,5 Hz).	548	2,55	B

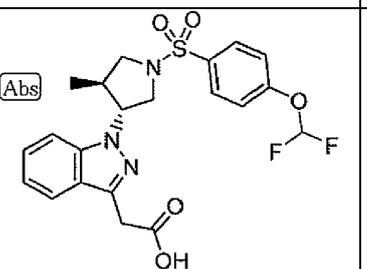
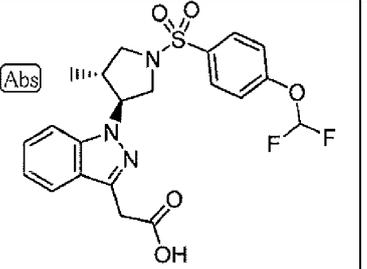
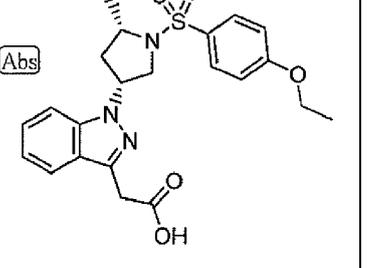
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-187		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 8,10 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45-7,35 (6H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 6,82 (1H, s), 5,31-5,24 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,86 (2H, s), 3,53-3,45 (2H, m), 3,15 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,01 (1H, t, J = 9,6 Hz), 1,36 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,7 Hz).	520	2,4	B
I-188			489	2,06	B

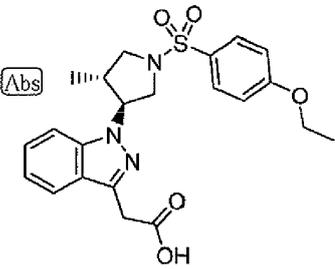
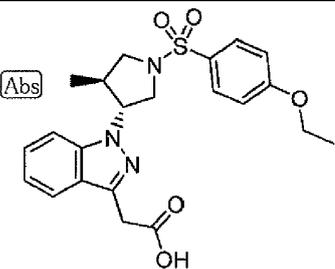
[Tabla 40]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-189			474	1,9	B
I-190			502	2,17	B
I-191			488	2,04	B

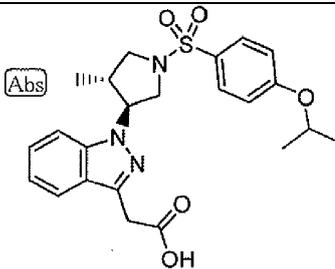
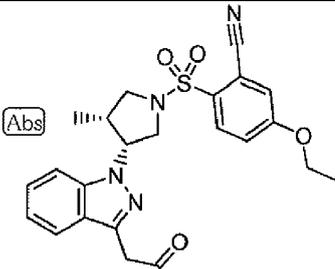
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-192			536	2,31	B
I-193			516	2,29	B

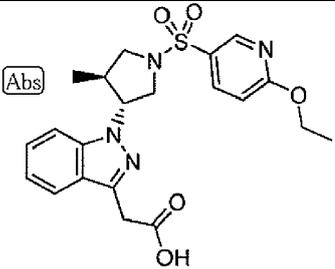
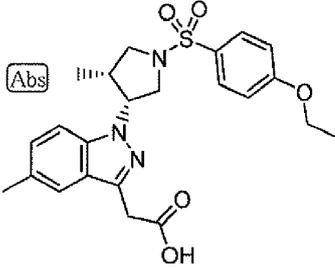
[Tabla 41]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-194		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,86 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,97 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 9,7, 7,3 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,97 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,47 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 12,52 (s, 1H).	466	2,02	B
I-195		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,86 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,97 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,97 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29-7,47 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 12,54 (s, 1 H).	466	2,02	B
I-186		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,38 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 2,08-2,11 (m, 1H), 2,43-2,46 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,81 (dd, J = 11,2, 7,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,64-4,72 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,53 (s, 1H).	444	2,06	B

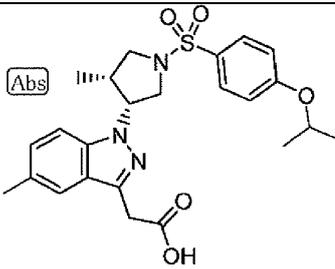
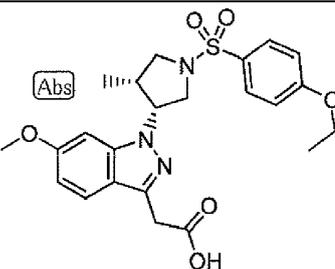
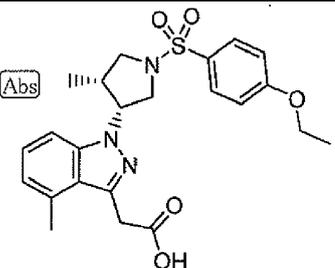
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-197		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,93 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,9, 7,3 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,93 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2H).	444	2,04	B
I-198		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,85 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,55 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,9, 7,2 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 9,6, 7,7 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 9,6, 8,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,92-4,94 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 3H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 2H).	444	2,04	B

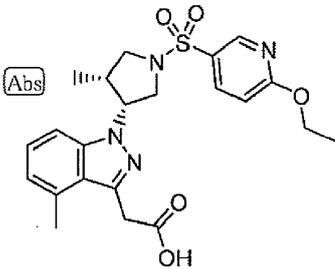
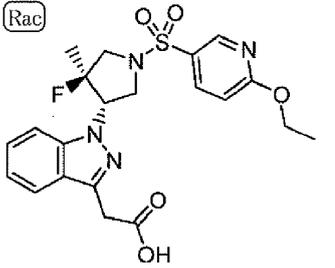
[Tabla 42]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-199		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 5,9 Hz, 6H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,93 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 9,5, 7,4 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,71 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 4,74-4,80 (m, 1H), 4,93 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H).	458	2,16	B
I-200		¹ H-RMN (DMSO-d6) δ : 8,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,70 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,6 Hz), 5,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,23 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,05-4,01 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,58-3,47 (2H, m), 3,22 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,75-2,67 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,31 (3H, d, J = 6,8 Hz).	469	2,02	B

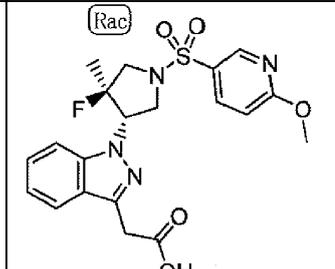
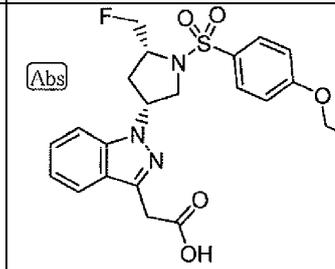
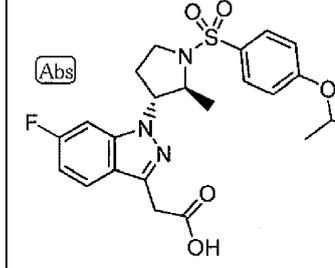
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-201		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 2,55-2,57 (m, 1H), 2,99 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,78-3,81 (m, 3H), 4,43 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 4,99 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).	445	2	B
I-202			458	2,16	B

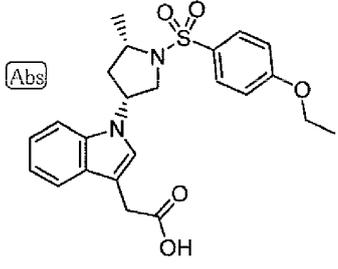
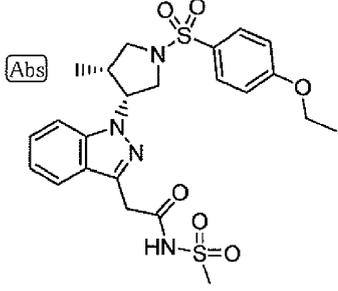
[Tabla 43]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-203			472	2,26	B
I-204			488	2,15	B
I-205		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21-7,13 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,34-5,28 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 11,0, 7,5 Hz), 3,66-3,52 (4H, m), 3,11 (1H, t, J = 9,9 Hz), 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,25 (3H, d, J = 6,7 Hz).	458	2,14	B

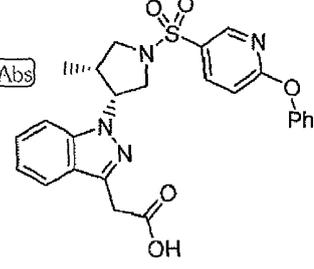
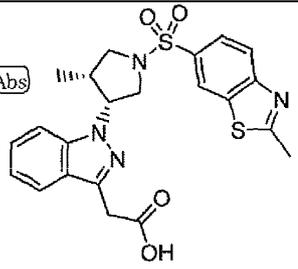
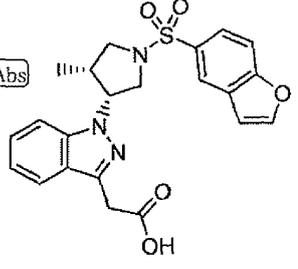
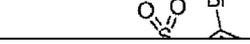
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-206		1H-RMN(DMSO-d6) δ : 8,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,37-5,31 (1H, m), 4,43 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 11,2, 7,3 Hz), 3,67-3,55 (4H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,68-2,55 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,27 (3H, d, J = 6,8 Hz).	459	2,11	B
I-207		1H-RMN (DMSO-D6) δ : 0,79 (3H, d, J = 21,6 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,63-3,80 (2H, m), 4,04 (1H, dd, J = 10,9, 7,7 Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 12,9, 7,4 Hz), 7,01-7,10 (2,1H, m), 7,36 (1,1H, t, J = 7,7 Hz), 7,69 (2,2H, dd, J = 8,3, 3,5 Hz), 8,14 (1,1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,65 (1,0H, d, J = 2,3 Hz).	463	2,02	B

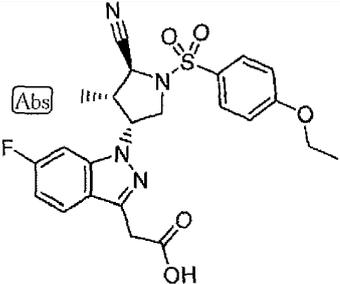
[Tabla 44]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-208		1H-RMN (DMSO-D6) δ : 0,77 (3H, d, J = 21,8 Hz), 3,51-3,81 (m), 3,99 (3H, s), 4,06 (1H, dd, J = 10,9, 7,7 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 13,3, 7,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,5 Hz), 12,51 (1H, s a).	449	1,87	B
I-209		1H-RMN (CDCl3) δ : 1,48 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,7, 7,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,12-4,18 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,67-4,75 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 17,5, 8,2 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H).	462	2,15	P
I-210		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 7,64 (1H, dd, J = 8,6, 5,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,02-6,93 (3H, m), 4,94-4,89 (1H, m), 4,73-4,66 (1H, m), 3,74-3,53 (5H, m), 2,37-2,29 (1H, m), 2,10-2,02 (1H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,32 (6H, d, J = 5,9 Hz).	476	2,14	B

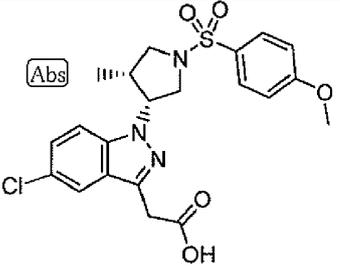
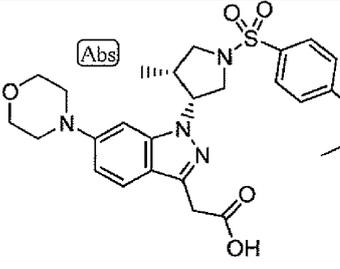
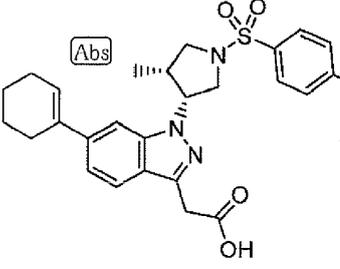
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-211		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 1,47 (dd, J = 15,0, 6,8 Hz, 6H), 1,98-2,02 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,5, 7,6 Hz, 1H), 3,78-3,82 (m, 4H), 4,13 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,33-4,41 (m, 1H), 7,04-7,22 (m, 6H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H).	443	2,28	P
I-212			521	2,03	B

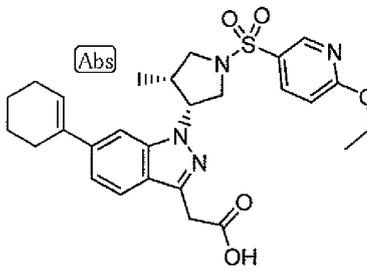
[Tabla 45]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-213			493	2,15	B
I-214			471	1,86	B
I-215			440	1,94	B
I-216		1H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 12,46 (1H, s a),	522	2,22	B

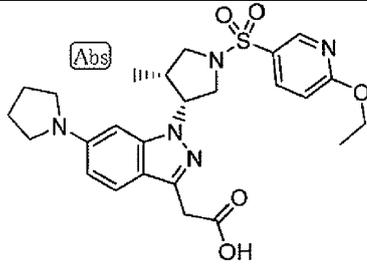
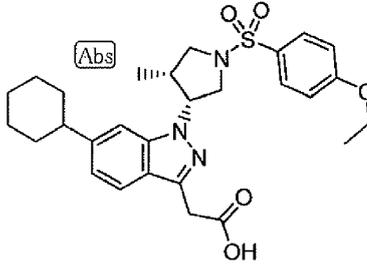
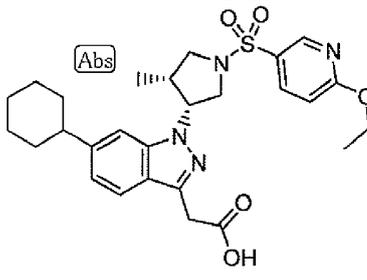
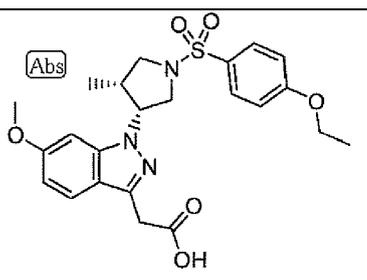
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
		8,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70-7,65 (2H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,15-7,09 (2H, m), 5,45 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,17 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,03-3,98 (1H, m), 3,85-3,79 (3H, m), 3,68 (1 H, t, J = 7,9 Hz), 3,39-3,33 (1H, m), 2,75-2,65 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,37 (3H, d, J = 6,8 Hz).	524		
I-217		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,07-6,89 (4H, m), 4,98-4,92 (1H, m), 4,53 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,18-3,86 (3H, m), 3,72-3,61 (3H, m), 3,03 (1H, dd, J = 15,9, 6,9 Hz), 1,48-1,43 (3H, m), 0,70 (3H, d, J = 6,8 Hz).	487	2,04	B

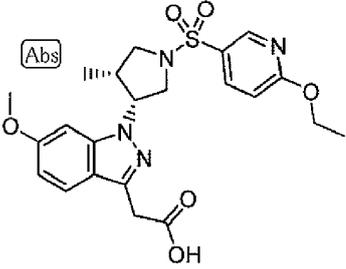
[Tabla 46]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-218		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ : 7,80 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 1,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,40-5,33 (1H, m), 3,91-3,86 (5H, s), 3,70-3,53 (4H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,0 Hz), 0,25 (3H, d, J = 6,8 Hz).	464	2,06	B
I-219		¹ H-RMN (EDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 9,0, 1,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 5,00 (1H, dt, J = 10,2, 3,6 Hz), 4,13 (2H, ddd, J = 14,1, 7,1, 2,6 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 11,1, 7,6 Hz), 3,89 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,82-3,76 (3H, m), 3,69 (1H, dd, J = 9,0, 7,4 Hz), 3,24-3,18 (5H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 15,4, 8,7, 5,4 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,50 (3H, d, J = 6,8 Hz).	529	1,95	B
I-220		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26-7,23 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,19 (1H, s), 5,07 (1 H, td, J = 7,0, 2,8 Hz), 4,15-4,03 (3H, m), 3,82-3,68 (4H, m), 3,22 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,68 (1H, dt, J = 17,2, 6,9 Hz), 2,49-2,42 (2H, m), 2,27-2,21 (2H, m), 1,84-1,78 (2H, m), 1,71-1,65 (2H, c, J = 6,0 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,47 (3H, d, J = 6,9 Hz).	524	2,6	B

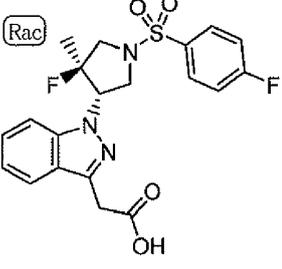
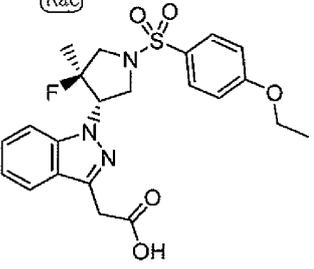
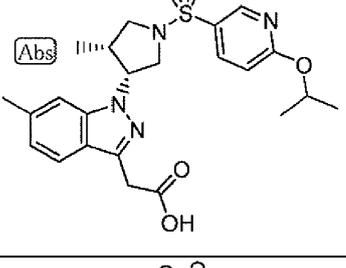
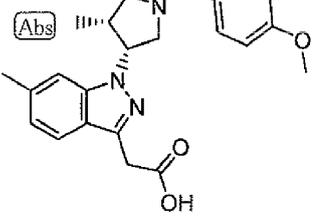
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-221			525	2,58	B

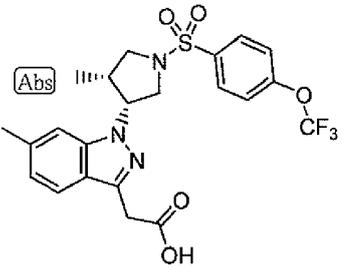
[Tabla 47]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
1-222			514	2,33	B
I-223		1H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, s), 7,03 (3H, dd, J = 11,7, 8,7 Hz), 5,06 (1H, td, J = 7,0, 2,5 Hz), 4,13 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 11,2, 7,5 Hz), 3,82-3,68 (4H, m), 3,22 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,72-2,62 (2H, m), 1,91-1,76 (5H, m), 1,57-1,25 (5H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,49 (3H, t, J = 7,8 Hz).	526	2,66	B
I-224			527	2,65	B
I-225		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,8, 1,9 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 5,03-4,97 (1H, m), 4,14 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 11,2, 7,5 Hz), 3,88 (3H, s), 3,84-3,76 (3H, m), 3,73-3,61 (1H, m), 3,24-3,17 (1H, m), 2,72-2,63 (1H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,50 (3H, d, J = 6,9 Hz).	474	2,03	B

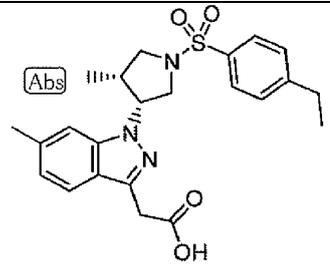
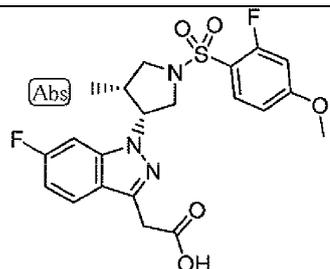
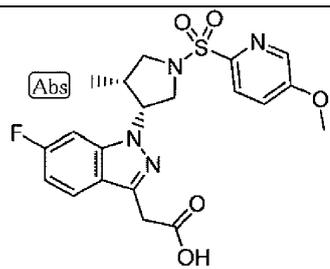
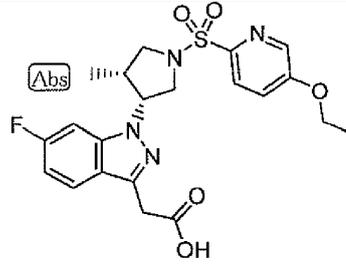
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-226			475	2,01	B

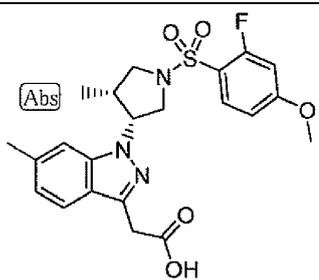
[Tabla 48]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-227		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 7,98-7,94 (2H, m), 7,76-7,65 (2H, m), 7,51-7,36 (3H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,4 Hz), 5,52-5,43 (1H, m), 4,08-4,01 (1H, m), 3,81-3,50 (6H, m), 0,78 (3H, d, J = 21,7 Hz).			
I-228		1H-RMN (ODCl3) δ: 0,90 (3H, d, J = 21,6 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 34,9, 11,5 Hz), 3,76-3,85 (3H, m), 3,89 (1H, dd, J = 11,0, 3,1 Hz), 4,08-4,17 (3H, m), 5,04 (1H, ddd, J = 14,3, 7,6, 3,0 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,62-7,67 (1H, m), 7,80-7,86 (2H, m).	462	2,05	B
I-229			473	2,3	B
I-230			444	2,06	B

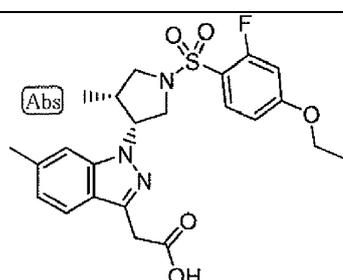
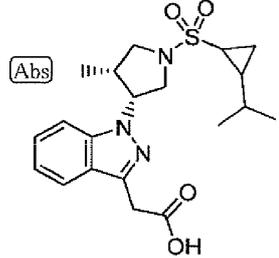
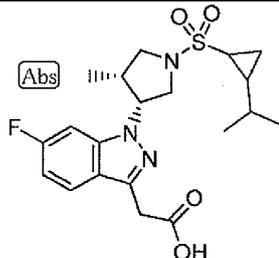
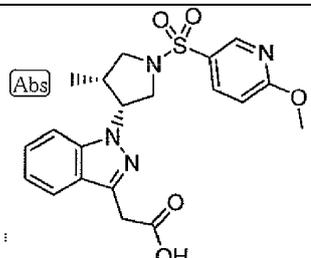
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-231			498	2,34	B

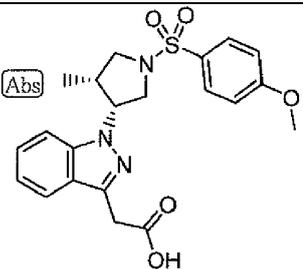
[Tabla 49]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-232			442	2,27	B
I-233			466	2,04	B
I-234			449	1,8	B
I-235			463	1,95	B

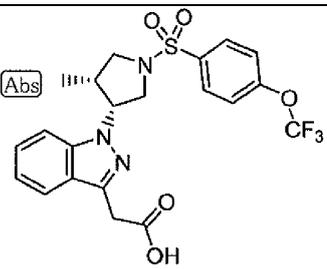
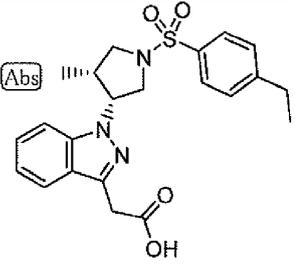
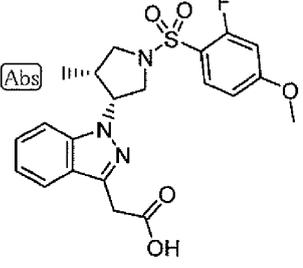
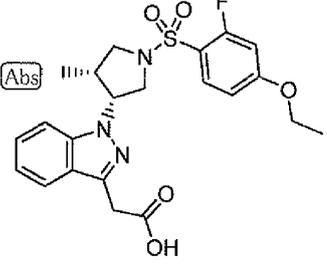
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-236			462	2,11	B

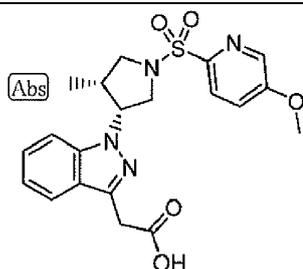
[Tabla 50]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-237			476	2,23	B
I-238			406	2,01	B
I-239			424	2,07	B
I-240			431	1,88	B

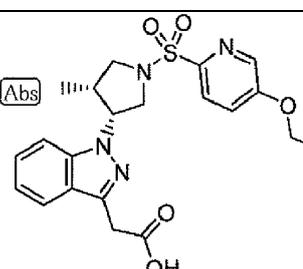
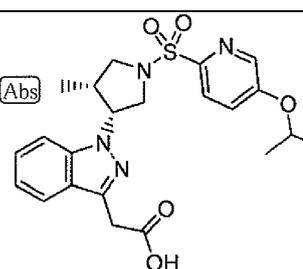
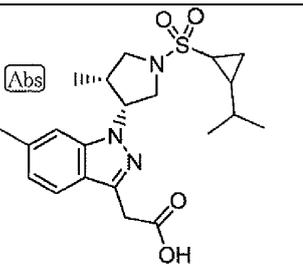
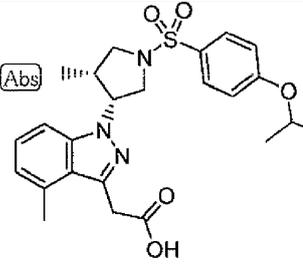
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-241			430	1,92	B

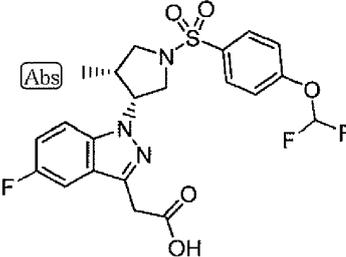
[Tabla 51]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-242			484	2,22	B
I-243			428	2,15	B
I-244			448	1,98	B
I-245			462	2,12	B

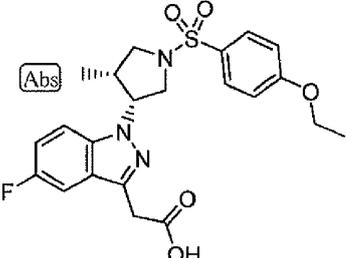
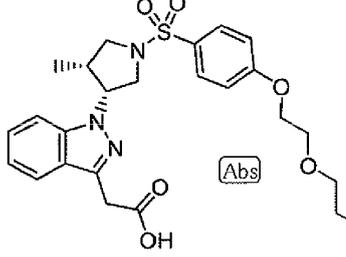
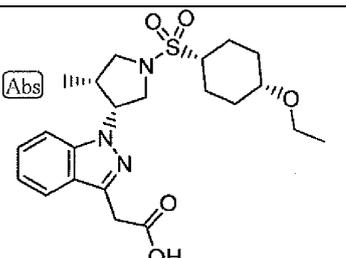
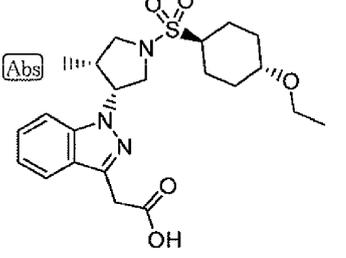
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-246			431	1,74	B

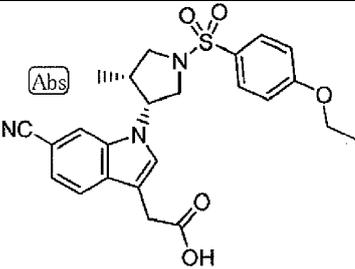
[Tabla 52]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-247			445	1,88	B
I-248			459	2,01	B
I-249			420	2,14	B
I-250		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,81 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,32 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,79-4,73 (1H, m), 3,91-3,85 (1H, m), 3,75-3,52 (4H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,9 Hz), 1,34 (6H, dd, J = 5,9, 1,9 Hz), 0,27 (3H, d, J = 6,8 Hz).	472	2,23	B

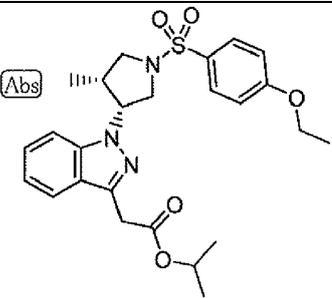
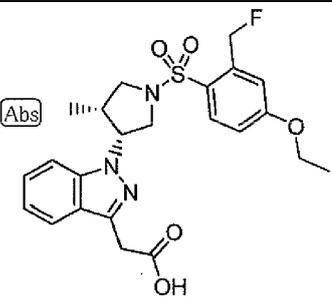
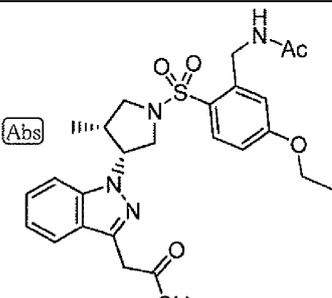
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-251		¹ H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,27 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,55-2,56 (m, 1H), 3,14 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,58-3,63 (m, 4H), 3,92 (dd, J = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 5,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 4H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,48 (s, 1H).	484	2,05	B

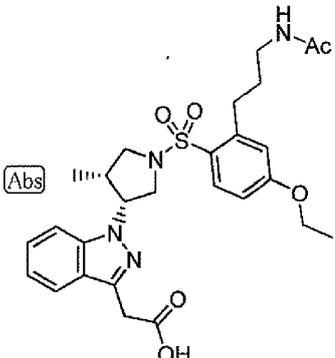
[Tabla 53]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-252		¹ H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,46-2,47 (m, 1H), 3,10 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,53-3,67 (m, 4H), 3,88 (dd, J = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,34-5,38 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (td, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,47 (s, 1H).	462	2,06	B
I-253			518	1,91	B
I-254			450	1,97	B
I-255			450	1,92	B

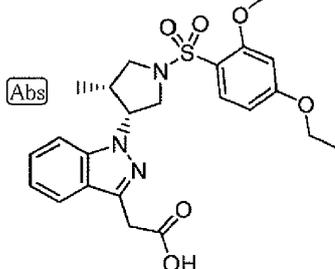
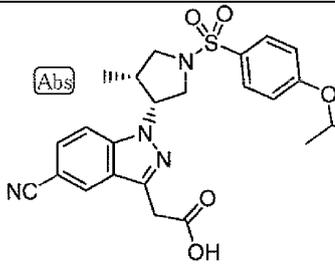
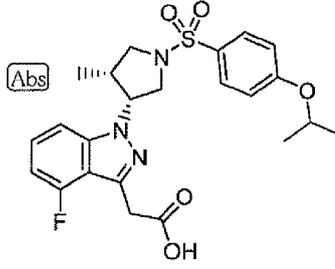
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-256		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,32 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,95 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,59-3,64 (m, 4H), 3,75 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,25 (td, J = 6,2, 2,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 2H), 8,16 (s, 1H).	468	2,16	P

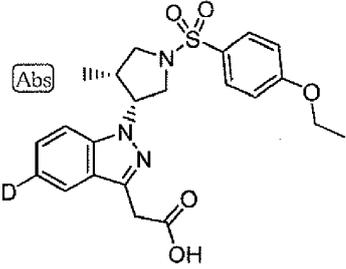
[Tabla 54]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-257		1H-RMN (DMSO-d6) δ: 7,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,16-7,07 (3H, m), 5,39-5,34 (1H, m), 4,92-4,85 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,92-3,86 (1H, m), 3,77 (1H, d, J = 16,3 Hz), 3,66-3,54 (3H, m), 3,12 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,51-2,44 (1H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15 (6H, dd, J = 8,3, 6,3 Hz).	486	2,61	B
I-258		1H-RMN (DMSO-d6) δ: 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (2H, t, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,20 (1H, s), 7,14-7,08 (2H, m), 5,91 (1H, s), 5,79 (1H, s), 5,42 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,96-3,91 (1H, m), 3,76-3,58 (4H, m), 3,13 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,72-2,64 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,34 (3H, d, J = 6,7 Hz).	476	2,19	B
I-259		1H-RMN (DMSO-d6) δ: 8,39 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71-7,64 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 6,98-6,96 (1H, m), 5,48-5,42 (1H, m), 4,69 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 10,7, 7,2 Hz), 3,82 (2H, s), 3,70 (1H, d, J = 10,8 Hz), 3,62 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,5 Hz), 2,74-2,65 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,5 Hz).	515	1,81	B

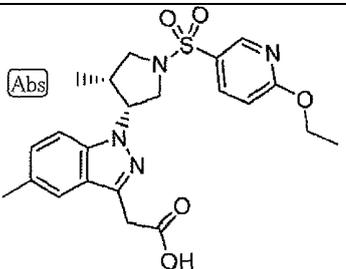
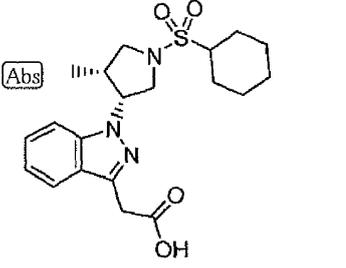
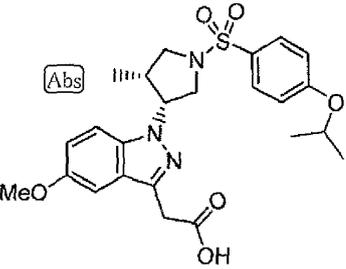
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-260		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 7,97 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,89 (1H, s a), 7,70-7,64 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,9, 2,5 Hz), 5,48-5,43 (1H, m), 4,13 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,97-3,92 (1H, m), 3,78 (2H, 3,69 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,59 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,19 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,08 (2H, dd, J = 12,8, 6,8 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,64 (1H, m), 1,79-1,71 (5H, m), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,35 (3H, d, J = 6,8 Hz).	543	1,89	B

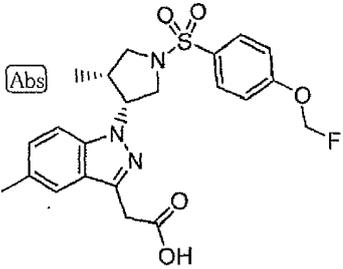
[Tabla 55]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-261		¹ H-RMN (DM50-d ₆) δ : 7,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,70-7,64 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,41-5,36 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,95-3,75 (7H, m), 3,59 (1H, t, J = 8,3 Hz), 3,25 (1H, t, J = 9,9 Hz), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,7 Hz).	474	2	B
I-262		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,06 (1H, s), 7,83 (2H, t, J = 4,52 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,78, 1,25 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,03 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9,03 Hz), 5,06 (1H, t, J = 7,40 Hz), 4,69 (1H, c, J = 6,02 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 11,29, 7,28 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,42, 2,64 Hz), 3,77 (2H, d, J = 2,26 Hz), 3,70 (1H, t, J = 8,28 Hz), 3,23 (1H, t, J = 9,79 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 10,79, 7,03 Hz), 1,41 (6H, dd, J = 6,02, 2,51 Hz), 0,46 (3H, d, J = 7,03 Hz).	483	2,07	B
I-263		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 12,50 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 10,5, 7,7 Hz), 5,37 (1H, t, J = 5,8 Hz), 4,78-4,72 (1H, m), 3,89 (1H, dd, J = 11,3, 7,4 Hz), 3,65-3,54 (4H, m), 3,10 (1H, t, J = 10,0 Hz), 1,34 (6H, dd, J = 6,0, 2,4 Hz), 0,29 (3H, d, J = 6,8 Hz).	476	2,18	B

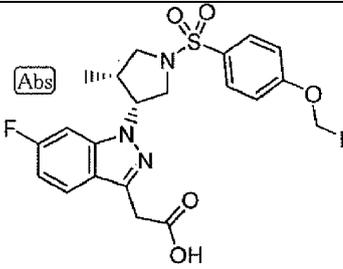
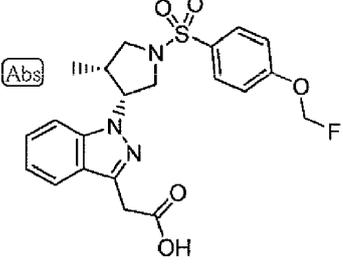
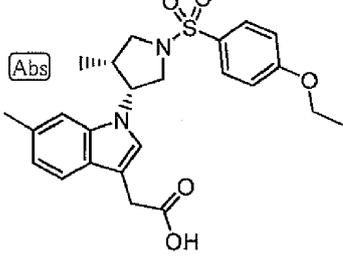
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-264			445	2,04	B

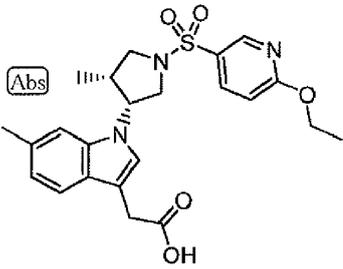
[Tabla 56]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-265			459	2,12	B
I-266			406	2	B
I-267		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,78 Hz), 7,23 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 5,65 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,78 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,01 Hz), 5,01 (1H, s), 4,67 (1H, t, J = 6,02 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 11,17, 7,40 Hz), 3,85 (1H, t, J = 3,01 Hz), 3,83 (3H, s), 3,79 (2H, d, J = 4,77 Hz), 3,69 (1H, t, J = 8,28 Hz), 3,22 (1H, t, J = 9,79 Hz), 2,67-2,64 (1H, m), 1,40 (6H, dd, J = 6,02, 2,78 Hz), 0,46 (3H, d, J = 6,78 Hz).	488	2,15	B

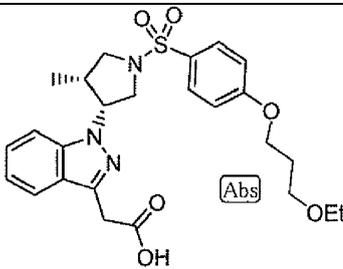
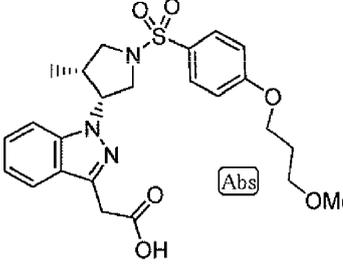
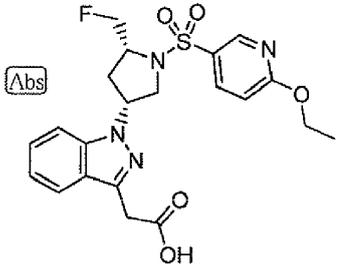
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-268			462	2,04	B

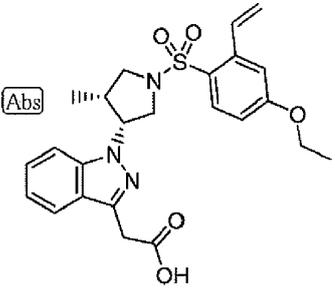
[Tabla 57]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-269			466	1,97	B
I-270			448	1,92	B
I-271		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 0,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,42-2,46 (m, 1H), 2,92 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,07-5,08 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20-7,23 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,20 (s, 1H).	457	2,23	B

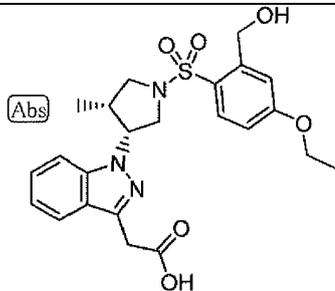
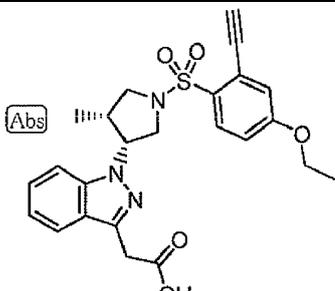
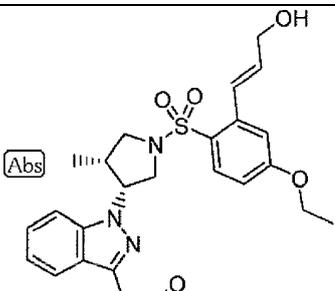
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-272		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 0,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44-2,46 (m, 1H), 3,02 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 11,1, 6,8 Hz, 1H), 4,43 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,09 (dd, J = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 12,21 (s, 1H).	458	2,2	B

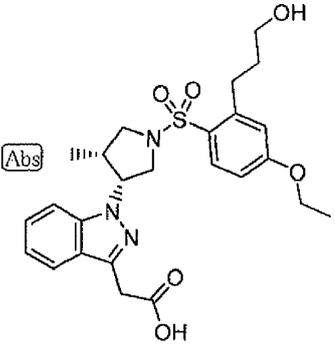
[Tabla 58]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-273			502	2,16	B
I-274			488	2,03	B
I-275		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,33-2,45 (m, 2H), 3,66 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,97-4,08 (m, 2H), 4,45 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,57 (dd, J = 13,6, 4,1 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 14,6, 4,0 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 2H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H).	463	2,08	P

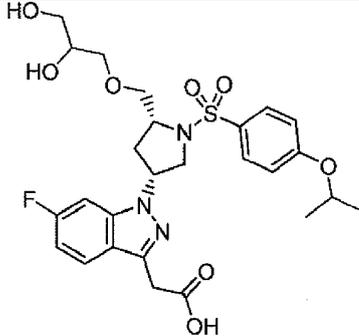
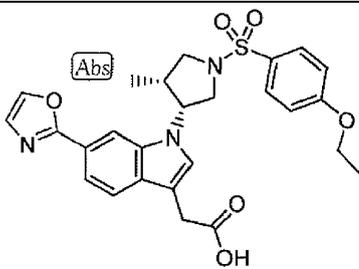
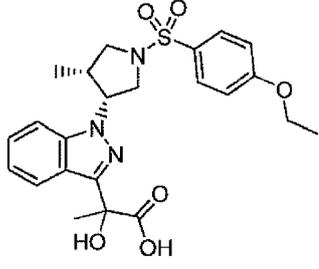
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-276		1H-RMN (DMSO-d6) δ: 12,48 (1H, s a), 7,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68-7,54 (3H, m), 7,35 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,12-7,04 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 17,3 Hz), 5,44-5,38 (2H, m), 4,19 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,95-3,88 (1H, m), 3,78-3,70 (3H, m), 3,58 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,7 Hz), 2,66-2,57 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,8 Hz).	470	2,23	B

[Tabla 59]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-277		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 7,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,63 (2H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,46-5,40 (1H, m), 4,93 (2H, s), 4,14 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,95-3,89 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,65-3,57 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 9,6 Hz), 2,72-2,64 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,7 Hz).	474	1,89	B
I-278		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 12,48 (1H, s a), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,5 Hz), 5,40 (1H, m), 4,55 (1H, s), 4,16 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,00-3,94 (1H, m), 3,86-3,81 (1H, m), 3,71-3,63 (3H, m), 3,32-3,26 (1H, m), 2,68-2,57 (1H, m), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,8 Hz).	468	2,1	B
I-279		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68-7,62 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,36 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,20 (1H, s), 7,10 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,41-6,33 (1H, m), 5,42-5,35 (1H, m), 4,17 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,10 (2H, s), 3,91-3,71 (4H, m), 3,59 (1H, t, J=8,2 Hz), 3,22 (1H, t, J = 9,7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,32 (3H, d, J = 6,7 Hz).	500	1,92	B

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-280		1H-RMN (DMSO-d6) δ : 7,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,99-6,93 (2H, m), 5,48-5,42 (1H, m), 4,13 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,98-3,93 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,72-3,68 (1H, m), 3,60 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,45 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,5 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,72-2,63 (1H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,36 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,8 Hz).	502	1,93	B

[Tabla 60]

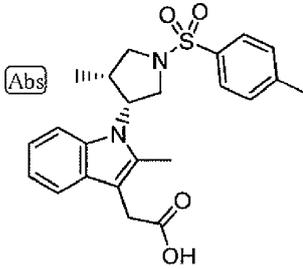
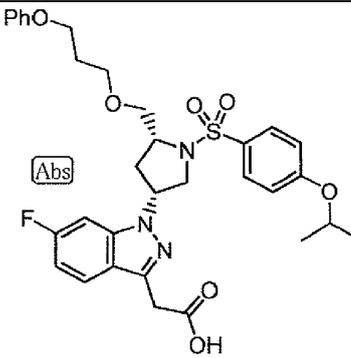
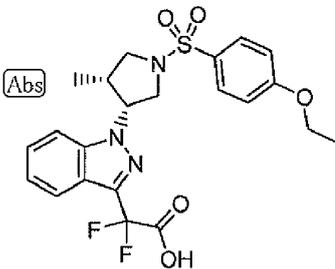
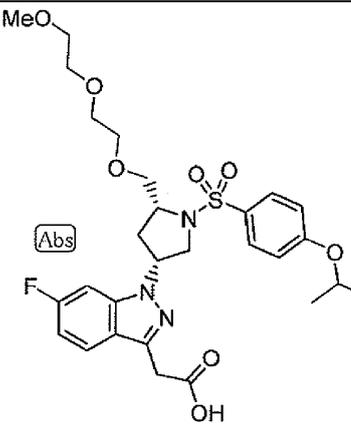
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-281		1H-RMN (CDCl3) δ : 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,98-6,95 (3H, m), 4,69-4,63 (3H, m), 4,00-3,93 (3H, m), 3,49-3,47 (2H, m), 3,40-3,37 (1H, m), 3,24-3,22 (1H, m), 3,10-3,08 (3H, m), 2,84-2,81 (1H, m), 2,11-2,08 (1H, m), 1,66-1,63 (1H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz).	566	1,74	B
I-282		1H-RMN (DMSO-D6) δ : 0,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,95 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,58-3,63 (m, 4H), 3,78 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,31 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (d, J = 0,8Hz, 1H).	510	2,14	P
I-283		1H-RMN(CDCl3) δ : 0,44(d, J = 6,8Hz, 3H, secundario), 0,47 (d, J = 6,8Hz, 3H, principal), 1,45-1,50 (m, mezcla), 1,81 (s, 3H, secundario), 1,85 (s, 3H, principal), 2,65-2,73 (m, 1H, mezcla), 3,16-3,33 (m, 1H, mezcla), 3,59-3,67 (m, 1H, mezcla), 3,74-3,78 (m, 1H, secundario), 3,88-3,92 (m, 1H, principal), 3,97-4,18 (m, 3H, mezcla), 5,05-5,12 (m, 1H, mezcla), 7,02 (d, J = 8,8Hz, 2H, principal), 7,05 (d, J = 8,8Hz, 2H, secundario), 7,16-7,21 (m, 1H, mezcla), 7,32-7,35 (m, 1H, mezcla), 7,38-7,42 (m, 1H, mezcla), 7,84 (d, J = 8,8Hz, 2H, principal), 7,85 (d, J = 8,8Hz, 2H, secundario), 8,046-8,083 (m, 1H, mezcla).	474	1,89	B

[Tabla 61]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-284		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 0,40-0,40 (m, 3H, mezcla), 1,41-1,50 (m, 6H, mezcla), 2,65-2,66 (m, 1H, mezcla), 3,19-3,28 (m, 1H, mezcla), 3,66-3,68 (m, 1H, mezcla), 3,80-3,84 (m, 1H, mezcla), 3,86-3,89 (m, 1H, principal), 3,95-3,97 (m, 1H, secundario), 4,04-4,15 (m, 3H, mezcla), 5,04-5,09 (m, 1H, mezcla), 7,00-7,02 (m, 2H, mezcla), 7,09-7,12 (m, 1H, mezcla), 7,32-7,34 (m, 2H, mezcla), 7,67-7,71 (m, 1H, mezcla), 7,83-7,85 (m, 2H, mezcla).	458	2,12	B
I-285		¹ H-RMN(CDCl ₃) δ : 0,42 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,47 (t, J = 6,9Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,61-2,68 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 9,8, 9,8Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 8,2, 8,2Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 10,8, 2,8Hz, 1H), 4,06-4,15 (m, 3H), 5,13 (m a, 1H), 7,01 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,8Hz, 2H).	488	2,03	B
I-286		¹ H-RMN(CDCl ₃) δ : 0,44 (d, J = 7,0Hz, 3H), 1,45 (t, J = 6,9Hz, 3H), 1,69 (s, 3H), 2,64-2,75 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 9,7, 9,7Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 9,0, 7,3Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 10,9, 3,4Hz, 1H), 4,06-4,15 (m, 3H), 5,11-5,16 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8Hz, 2H).	488	2,04	B
I-287		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ : 0,34 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,44-2,46 (m, 1H), 3,03 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,71 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 5,19 (dd, J = 14,0, 6,6 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 8,00-8,04 (m, 2H), 12,15 (s a, 1H).	431	2,17	P

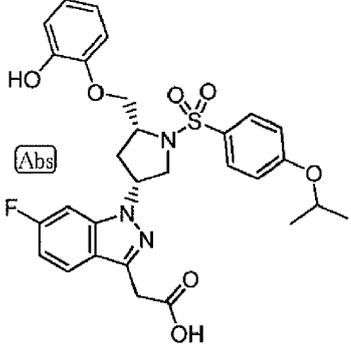
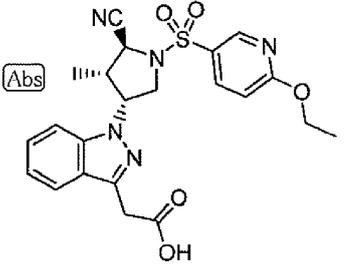
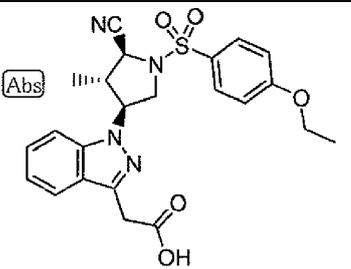
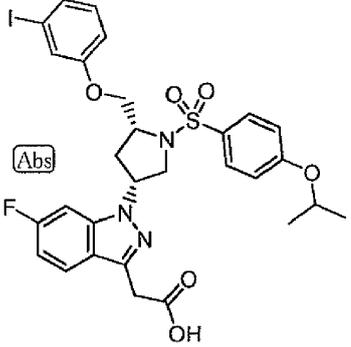
[Tabla 62]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-288		1H-RMN (DMSO-D6) δ : 0,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,42-2,44 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,00 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,67 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 2H), 5,18 (dd, J = 12,7, 7,8 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 12,14 (s a, 1H).	427	2,23	P
I-289		1H-RMN (CDCl3) δ : 7,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,26-7,24 (2H, m), 7,00-6,91 (4H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 4,79 (1H, dd, J = 14,6, 3,0 Hz), 4,59 (2H, td, J = 12,2, 6,2 Hz), 4,02 (2H, s), 3,92 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,76 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,57 (1H, t, J=4,3 Hz), 3,33 (1H, dd, J = 11,3, 4,3 Hz), 3,25-3,19 (3H, m), 2,15-2,09 (1H, m), 1,78 (1H, s), 1,62 (1H, t, J = 6,1 Hz), 1,34 (6H, d, J = 5,8 Hz).	626	2,52	B
I-290		1H-RMN(DMSO-d6) δ : 0,26 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,8Hz, 3H), 2,33-2,42 (m, 1H), 3,15-3,88 (m, 4H), 4,15 (c, J = 6,8Hz, 2H), 5,50-5,53 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H).	480	2,21	B
I-291			594	2,07	B

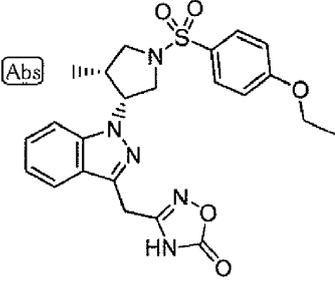
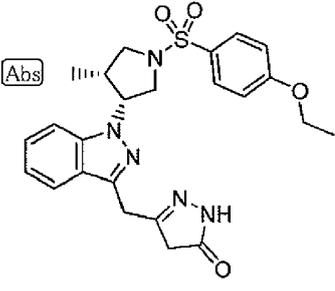
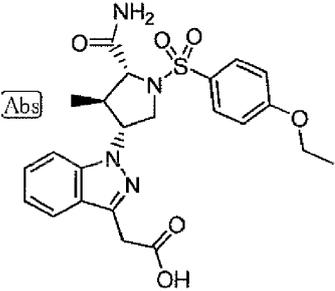
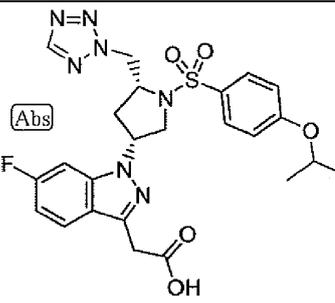
[Tabla 63]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-292		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,0, 5,0 Hz), 6,95 (4H, d, J = 8,5 Hz), 6,91-6,87 (1H, m), 6,82-6,78 (3H, m), 4,65-4,59 (3H, m), 4,50 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,13 (2H, s), 3,99 (3H, ddd, J = 23,7, 14,7, 8,2 Hz), 2,70-2,62 (2H, m), 1,37 (6H, dd, J = 6,0, 4,0 Hz).	584	2,32	B
I-293		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,74 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,38 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,11-5,06 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,47 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,18-4,09 (1H, m), 3,96-3,91 (1H, m), 3,78-3,67 (2H, m), 3,12-3,01 (1H, m), 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,67 (3H, d, J = 6,9 Hz).	470	1,93	B
I-294		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,40 (1H, m), 7,38-7,30 (1H, m), 7,23-7,17 (1H, m), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 4,87-4,78 (2H, m), 4,15-4,03 (2H, m), 3,99 (2H, s), 3,82-3,70 (2H, m), 3,21-3,11 (1H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,8 Hz).	469	2,01	B
I-295		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (2H, ddd, J = 18,5, 8,8, 5,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-6,81 (8H, m), 4,68-4,61 (1H, m), 4,43 (1H, dd, J = 15,8, 8,0 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,8 Hz), 4,26-4,24 (1H, m), 4,06 (2H, s), 3,99 (2H, s), 3,92 (1H, dd, J = 11,4, 7,2 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 11,5, 8,8 Hz), 2,72-2,65 (1H, m), 2,54 (1H, dd, J = 13,9, 6,9 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,0 Hz)	694	2,66	B

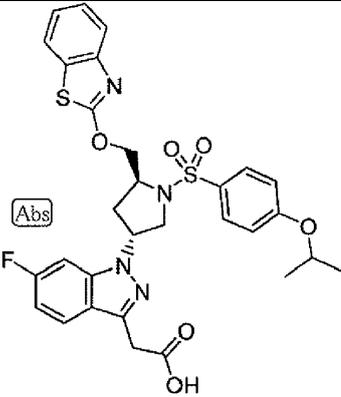
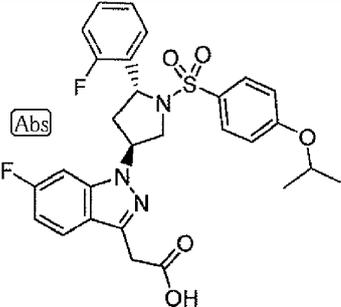
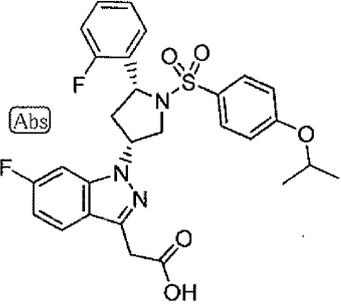
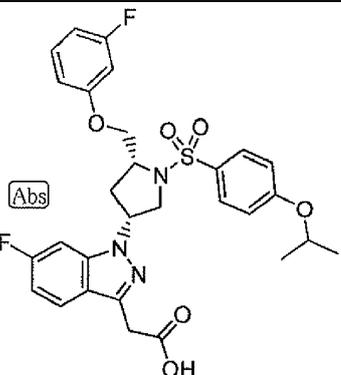
[Tabla 64]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-296			484	2,09	B
I-297		¹ H-RMN (DMSO-D6) δ : 11,44 (1H, s a), 9,35 (0,4H, s a), 7,81 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 5,37-5,32 (1H, m), 5,04 (1H, s a), 4,07 (2H, c, J = 6,9 Hz), 3,92-3,81 (3H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,61-3,56 (1H, m), 3,19 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,51-2,42 (1H, m), 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,28 (3H, d, J = 6,8 Hz).	482	1,82	B
I-298		¹ H-RMN (CDCl3) δ : 7,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,71-7,06 (4H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,95-4,83 (1H, m), 4,33-4,24 (2H, m), 4,20-3,87 (5H, m), 3,86-3,75 (1H, m), 3,70-3,61 (1H, m), 2,97-2,86 (1H, m), 1,29-1,24 (3H, m), 0,93 (3H, d, J = 6,9 Hz).	487	1,59	B
			487	1,71	
I-299		¹ H-RMN (CDCl3) δ : 8,52 (1 H, s), 7,85 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,61 (2H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 5,23 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,16-5,14 (1H, m), 4,68-4,67 (1H, m), 4,54-4,52 (1H, m), 4,08 (1H, s), 4,01 (2H, s), 3,83-3,81 (1H, m), 3,76-3,74 (1H, m), 2,50-2,49 (1H, m), 2,37-2,35 (1H, m), 1,40 (6H, d, J = 6,0 Hz).	544	2,05	B

[Tabla 65]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-300		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,71 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,48 (2H, t, J = 6,7 Hz), 7,25-7,23 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,13-5,11 (1H, m), 4,61-4,60 (1H, m), 4,49 (1H, dd, J = 14,3, 9,8 Hz), 4,34-4,32 (1H, m), 4,27-4,25 (1H, m), 3,91 (1H, dd, J = 9,9, 6,9 Hz), 3,86 (2H, s), 3,67 (1H, t, J = 8,8 Hz), 2,48 (1H, s), 2,31 (1H, t, J = 10,8 Hz), 1,37 (6H, dd, J = 6,0, 4,3 Hz)	625	2,37	B
I-301		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,60-7,58 (4H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 7,20 (4H, m), 7,32-7,29 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,04 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,95 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,32 (1H, t, J = 6,5 Hz), 5,01 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,60 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 11,9, 6,7 Hz), 3,91 (2H, s), 3,88 (1H, t, J = 5,3 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,4, 7,2 Hz), 2,39 (1H, t, J = 7,0 Hz), 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz).	556	2,27	B
I-302		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,71 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60-7,55 (2H, m), 7,26-7,20 (1H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,95-6,91 (4H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,18 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,68-4,62 (1H, m), 4,52-4,47 (1H, m), 4,11 (1H, t, J = 8,4 Hz), 3,93-3,90 (1H, m), 3,93 (2H, s), 2,85-2,79 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 22,7, 10,4 Hz), 1,39 (8H, d, J = 6,0 Hz).	556	2,37	B
I-303		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J=8,5Hz), 7,60(1H, t, J=6,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,62 (1H, t, J = 9,1 Hz), 4,67 (1H, c, J = 6,0 Hz), 4,43 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,36 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,26-4,24 (1H, m), 4,18-4,12 (1H, m), 3,96 (2H, s), 3,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,79 (1H, t, J = 10,4 Hz), 2,66 (1H, d, J = 8,3 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 1,40 (6H, d, J = 5,9 Hz).	586	2,47	B

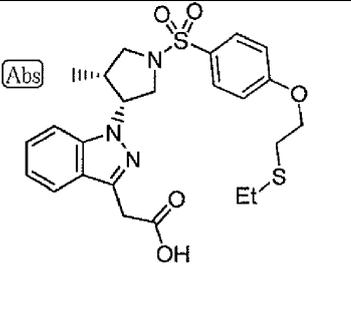
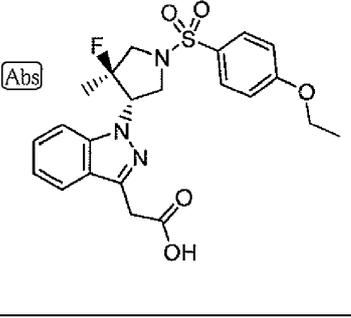
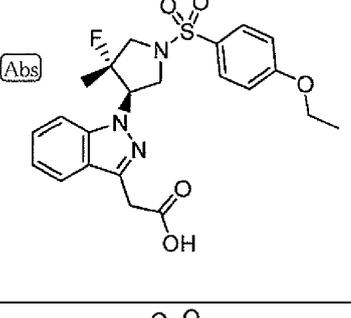
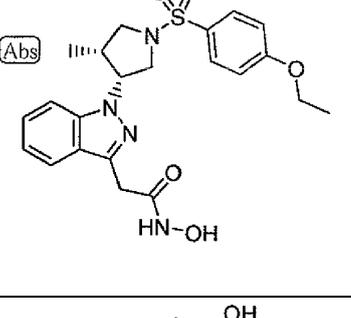
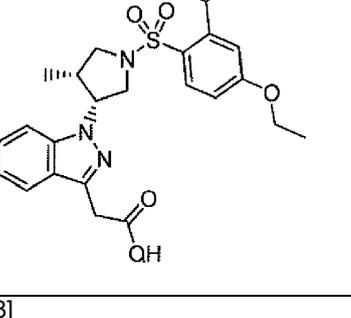
[Tabla 66]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

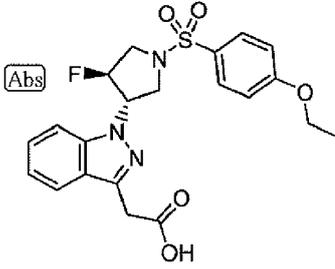
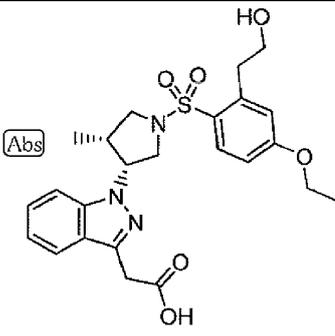
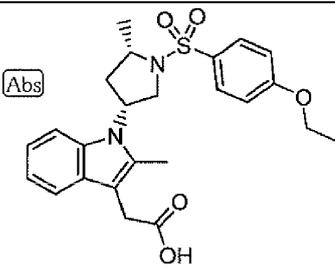
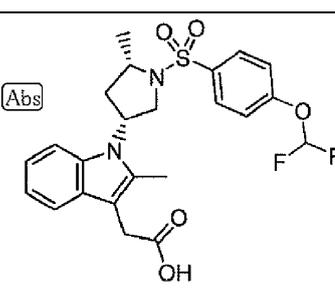
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-304		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,72-7,67 (1H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,39-7,31 (1H, m), 7,24-7,18 (1H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 4,88-4,79 (2H, m), 4,12 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,02-3,99 (2H, m), 3,80 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,20-3,10 (1H, m), 1,47 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,8 Hz).	469	2,04	B
I-305			536	1,78	B
I-306		¹ H-RMN(DMSO-d ₆) δ: 0,26 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,39-2,46 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 9,9, 9,9Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 9,0, 7,5Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,3, 2,5Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 11,2, 7,4Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,9Hz, 2H), 5,06 (s, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 7,4, 7,4Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,35 (dd, J = 7,5, 7,5Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H).	460	1,74	B
I-307		¹ H-RMN(DMSO-d ₆) δ: 0,24 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,0Hz, 3H), 2,33-2,44 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 9,9, 9,9Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 8,4, 8,4Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 11,0, 2,5Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 11,2, 7,4Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 7,5, 7,5Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H).	460	1,75	B

[Tabla 67]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

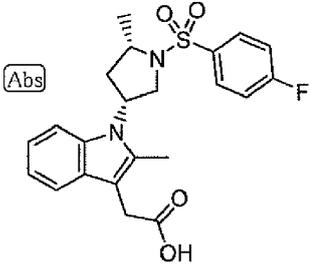
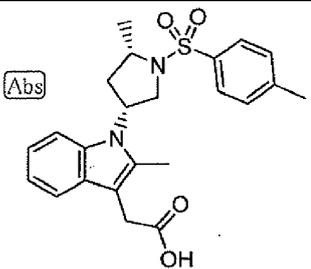
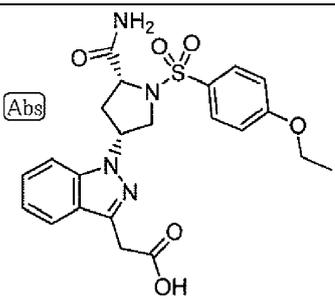
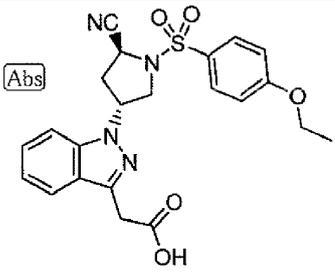
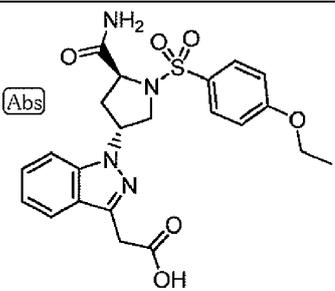
N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-308			504	2,24	B
I-309			462	2,07	B
I-310			462	2,07	B
I-311		1H-RMN(DMSO-d6) δ : 10,77 (1H, s a), 8,93 (1H, s a), 7,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,17-7,07 (3H, m), 5,35-5,30 (1H, m), 4,15 (2H, c, J = 6,8 Hz), 3,87-3,82 (1H, m), 3,70-3,46 (4H, m), 3,20 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,43-2,32 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 6,8 Hz), 0,28 (3H, d, J = 6,5 Hz).	459	1,78	B
I-312			488	1,96	B

[Tabla 68]

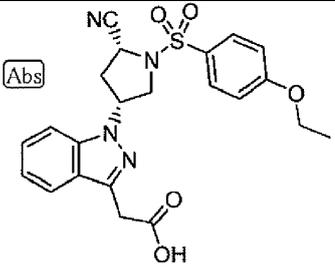
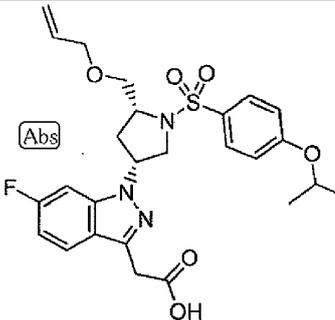
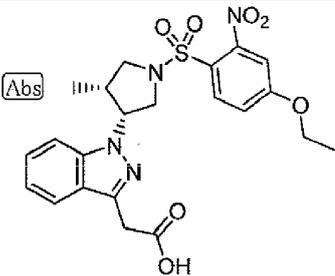
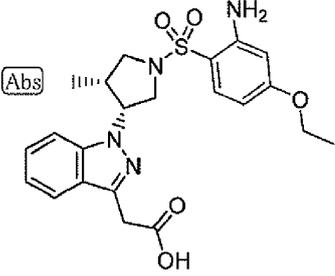
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-313		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,49 (9H, d, J = 7,5 Hz), 3,72-3,85 (1H, m), 3,90-4,11 (5H (incluyen 3,93 ppm (2H, s), m.)), 5,05 (1H, cc, J = 6,3 Hz, 6,3 Hz), 5,15-5,25 (1H, m), 5,36 (1H, d, J = 51,4 Hz), 7,19 (1H, m), 7,39-7,45 (2H, m), 7,69-7,75 (1,0H, m).	448	1,99	B
I-314		1H-RMN (DMSO-d ₆) δ: 7,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,71-7,63 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,02 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,47-5,42 (1H, m), 4,16-4,09 (2H, m), 3,99-3,93 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,71-3,58 (4H, m), 3,25-3,11 (3H, m), 2,74-2,64 (1H, m), 1,36 (3H, t, J = 6,5 Hz), 0,36 (3H, d, J = 6,3 Hz).	488	1,87	B
I-315			457	2,3	P
I-316			479	2,27	P

[Tabla 69]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

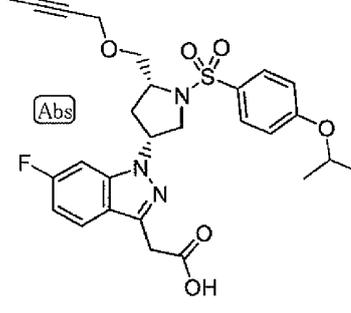
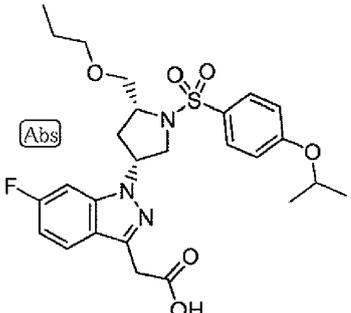
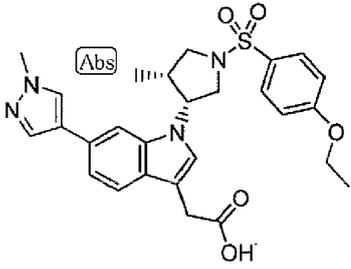
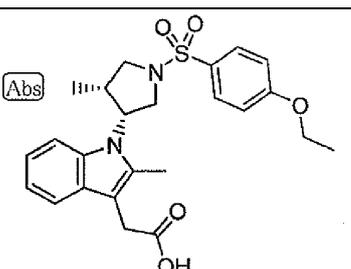
Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-317			431	2,19	P
I-318			427	2,25	P
I-319		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,60 (1H, s), 7,41-7,38 (2H, m a), 7,28-7,12 (4H, m), 4,69-4,59 (1H, m), 4,23-4,12 (3H, m), 3,94-3,86 (3H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 2,56-2,47 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 6,7 Hz).	473	1,62	B
I-320		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,60 (1H, s), 7,41-7,38 (2H, m a), 7,28-7,12 (4H, m), 4,69-4,59 (1H, m), 4,23-4,12 (3H, m), 3,94-3,86 (3H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 2,56-2,47 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 6,7 Hz).	455	1,84	B
I-321		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,70 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,44-7,38 (1H, m), 7,21-7,16 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,69-5,63 (1H, m), 5,16-5,10 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 4,17-4,08 (3H, m), 4,03-3,91 (3H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 2,50-2,40 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz).	473	1,47	B

[Tabla 70]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-322		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,47-7,42 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29-7,19 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,20-5,15 (1H, m), 4,91-4,85 (1H, m), 4,15-4:05 (3H, m), 4,00 (2H, s), 3,76 (1H, dd, J = 10,2, 6,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6,7 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz).	455	1,86	B
I-323		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,98 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,52 (1H, dt, J = 17,1, 5,3 Hz), 5,00 (2H, t, J = 11,5 Hz), 4,84 (1H, dd, J = 14,6, 2,8 Hz), 4,60 (2H, dt, J = 18,9, 6,5 Hz), 4,03 (2H, s), 3,96 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,68 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,56 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,35 (1H, dd, J = 11,2, 4,1 Hz), 3,18 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,15 (1H, dd, J = 15,9, 8,2 Hz), 1,80-1,77 (1H, m), 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz).	532	2,24	B
I-324		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,39-7,34 (2H, m), 7,10 (1H, t, J = 7,7 Hz), 5,46-5,41 (1H, m), 4,22 (J = 6,9 Hz), 4,03-3,98 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,67-3,86 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,67-3,57 (4H, m), 2,75-2,66 (1H, m), 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,35 (3H, d, J = 6,7 Hz).	489	2,13	B
I-325		¹ H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7,64 (2H, t, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,26 (1H, dd, J = 9,1, 2,3 Hz), 6,06 (2H, s), 5,41-5,35 (1H, m), 4,02 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 3,81-3,71 (3H, m), 3,56 (1H, t, J = 8,2 Hz), 3,20 (1H, t, J = 9,7 Hz), 1,34 (3H, t, J = 6,9 Hz), 0,31 (3H, d, J = 6,8 Hz).	459	1,93	B

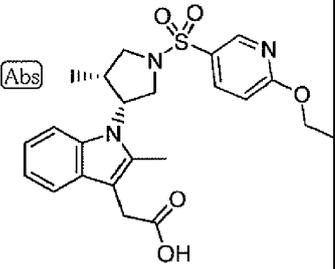
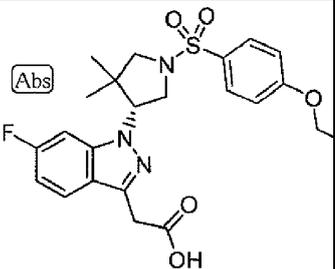
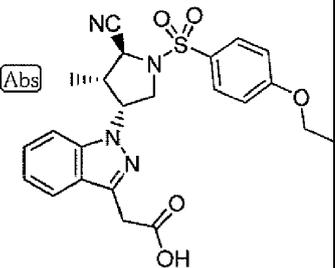
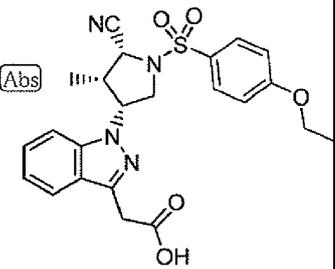
[Tabla 71]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-326			544	2,23	B
I-327		1H-RMN (CDCl3) δ: 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, ddd, J = 21,6, 8,8, 5,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,94-6,93 (2H, m), 5,05 (2H, dt, J = 11,5, 4,6 Hz), 4,83 (1H, dd, J = 14,3, 3,0 Hz), 4,62-4,52 (2H, m), 3,94 (4H, d, J = 21,3 Hz), 3,64 (1H, s), 3,35 (1H, dd, J = 11,0, 4,5 Hz), 3,18 (1H, s), 3,01-2,94 (2H, m), 2,17 (2H, s), 1,36 (6H, dd, J = 6,0, 3,0 Hz),	534	2,33	B
I-328		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 2,94 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 4,16 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 5,18-5,19 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,86 (t, J = 8,3 Hz, 3H), 8,07 (s, 1H).	523	2,04	P
I-329		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 0,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,44-2,46 (m, 1H), 2,99 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,65 (dd, J = 10,2, 8,2 Hz, 1H), 3,77-3,82 (m, 2H), 4,16-4,20 (m, 2H), 5,16-5,19 (m, 1H), 6,79 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,11 (s, 1H).	457	2,27	P

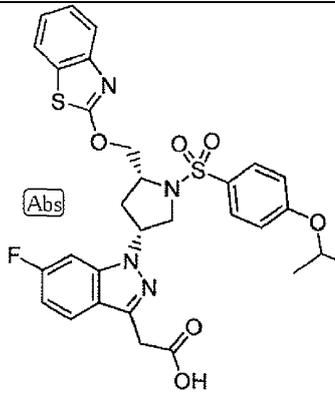
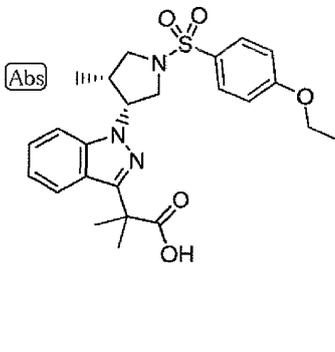
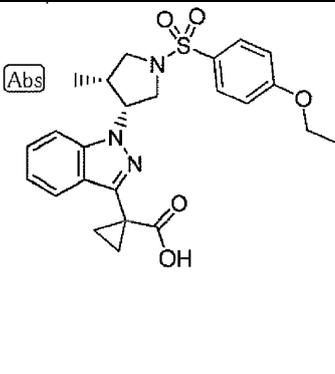
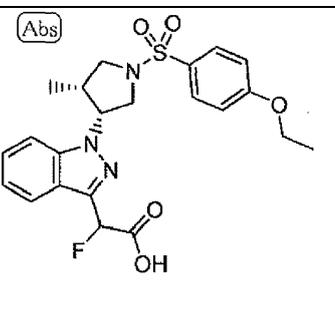
[Tabla 72]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
1-330		¹ H-RMN (DMSO-D6) δ : 0,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,45-2,47 (m, 1H), 3,05 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,72 (dd, J = 10,4, 8,2 Hz, 1H), 3,82-3,87 (m, 2H), 4,45 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 5,20 (td, J = 8,0, 3,4 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 3,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1 H), 8,70 (d, J = 2,5 Hz, 1 H).	458	2,25	P
1-331		¹ H-RMN (CDCl3) δ : 7,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,98-6,88 (2H, m), 4,50 (1H, dd, J = 7,6, 3,8 Hz), 4,16-4,09 (2H, m), 4,05 (1H, dd, J = 11,0, 7,6 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 11,0, 3,8 Hz), 3,75 (2H, d, J = 1,6 Hz), 3,35 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,22 (3H, s), 0,48 (3H, s).	476	2,19	P
1-332		¹ H-RMN (EDCl3) δ : 7,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,45-7,39 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,16 (1H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,13-5,07 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,17-4,00 (3H, m), 3,97 (1 H, dd, J = 11,0, 2,7 Hz), 3,81-3,71 (2H, m), 3,08-3,02 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,70 (3H, d, J = 6,8 Hz).	469	1,95	B
1-333		¹ H-RMN (CDCl3) δ : 7,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,45-7,39 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22-7,17 (1H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,20-5,15 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,18-4,10 (3H, m), 4,03-3,98 (1 H, m), 3,95 (2H, d, J = 4,0 Hz), 3,07-3,00 (1H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,77 (3H, d, J = 6,8 Hz).	469	1,89	B

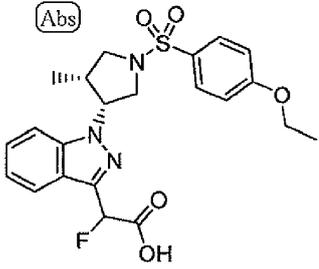
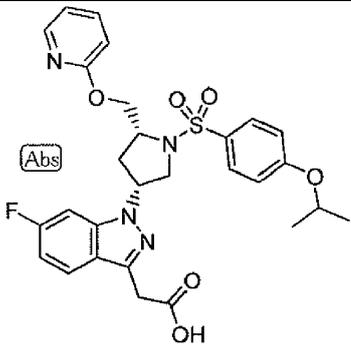
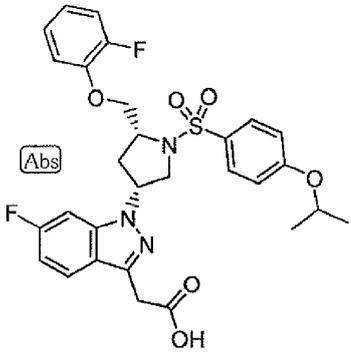
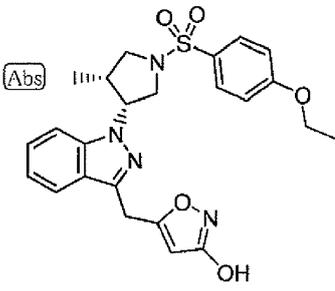
[Tabla 73]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
1-334		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (2H, dd, J = 17,3, 8,0 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,98 (3H, d, J = 9,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,44 (3H, dd, J = 13,6, 7,8 Hz), 4,33 (1H, s), 4,03 (2H, s), 3,89 (2H, d, J = 7,7 Hz), 2,51 (1H, d, J = 6,4 Hz), 2,41 (1H, s), 1,39 (6H, dd, J = 6,0, 1,6 Hz)	625	2,37	B
I-335		1H-RMN (DMSO-d ₆) δ : 0,23 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,38 (t, J = 6,8Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 1H), 3,11 (t, J = 9,8Hz, 1H), 3,55-3,63 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 10,8, 8,0Hz, 1H), 4,13 (c, J = 6,8Hz, 2H), 5,40-5,44 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 7,5, 7,5Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz), 7,59 (d, J = 9,3Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,3Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8Hz, 2H), 12,41 (s a, 1H).	472	2,21	B
I-336		1H-RMN(DMSO-d ₆) δ : 0,22 (d, J = 6,8Hz, 3H), 0,93 (dd, J = 9,2, 4,1Hz, 1H), 1,06-1,11 (m, 1H), 1,38 (t, J = 6,9Hz, 3H), 1,42-1,44 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 3,06 (t, J = 9,9Hz, 1H), 3,53-3,61 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 10,9, 7,7Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,9Hz, 2H), 5,36-5,40 (m, 1H), 7,09 (dd, 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,0Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0Hz, 2H), 12,37 (s a, 1H).	470	2,13	B
I-337		1H-RMN(DMSO-d ₆) δ : 0,25 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,38 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,47-2,55 (m, 1H), 3,15 (t, J = 9,9Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 8,9, 7,7Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 11,3, 2,3Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 11,3, 7,3Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,9Hz, 2H), 5,44-5,46 (m, 1H), 5,82 (d, JHF = 47,4Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,5, 7,5Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,65 (d, 8,0Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8Hz, 2H).	462	1,96	B

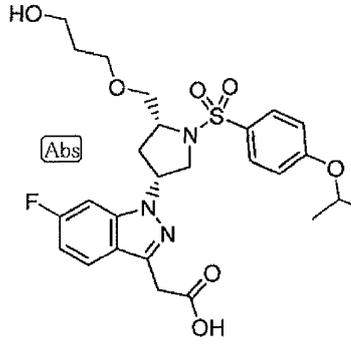
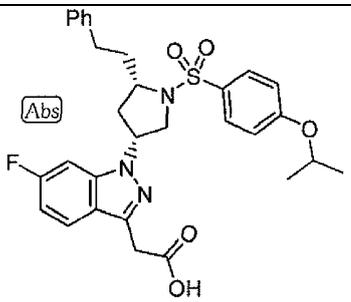
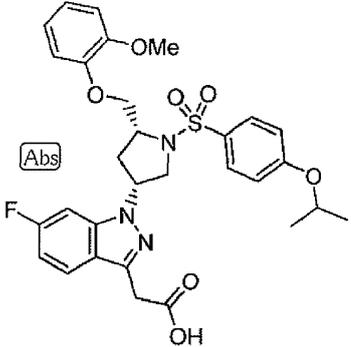
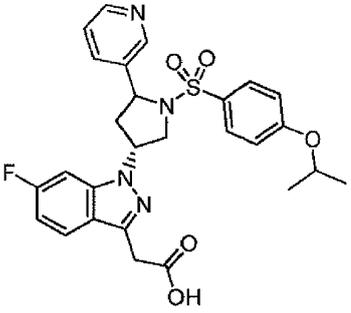
[Tabla 74]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-338		¹ H-RMN(DMSO-d6) δ :0,25 (d, J = 6,8Hz, 3H), 1,37 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,45-2,47 (m, 1H), 3,15 (t, J = 10,0Hz, 1H). 3,59-3,67 (m, 2H), 3,89 (dd, J = 11,4, 7,4Hz, 1H), 4,14 (c, J = 6,9Hz, 2H), 5,45-5,48 (m, 1H), 5,87 (d, JHF = 47,7Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 7,8Hz, 1H), 7,66 (d, 8,3Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,0Hz, 2H).	462	1,99	B
I-339			569	2,27	B
I-340			586	2,44	B
I-341		¹ H-RMN (CDCl3) δ: 7,86-7,82 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,32 (2H, m), 7,13-7,09 (1H, m), 7,01-6,97 (2H, m), 5,47 (1H, s), 5,09-5,03 (1H, m), 4,12-4,02 (3H, m), 3,97 (2H, s), 3,84 (1H, dd, J = 11,2, 2,6 Hz), 3,70 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 10,6, 9,0 Hz), 2,74-2,65 (1H, m), 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 0,44 (3H, d, J = 6,9 Hz).	483	2,07	B

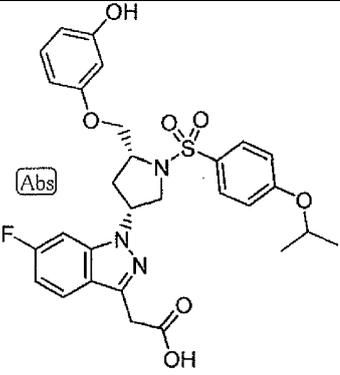
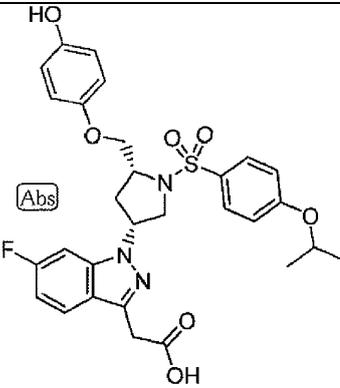
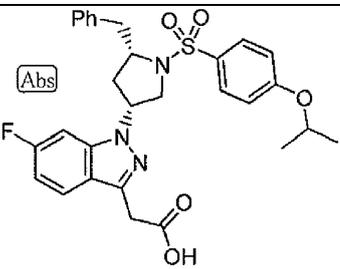
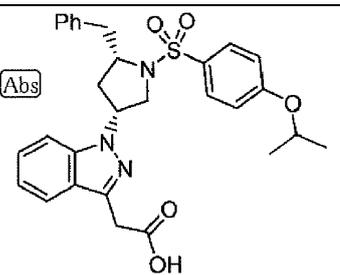
[Tabla 75]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-342			550	1,93	B
I-343		¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,65 (2H, s), 7,43 (2H, s), 7,16 (3H, s), 6,95 (2H, s), 6,71-6,63 (3H, m), 4,65-4,62 (1H, m), 4,13 (2H, s a), 3,83 (2H, s a), 3,73 (3H, s a), 2,70 (2H, s a), 2,57 (2H, s a), 2,35 (1H, s), 1,92 (1H, s), 1,38 (6H, s).	566	2,53	B
I-344			598	2,4	B
I-345			539	1,6	B

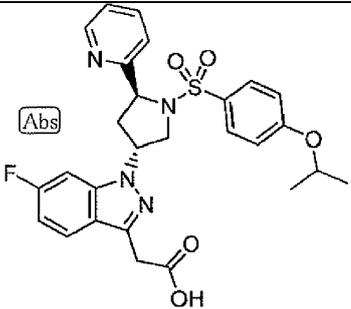
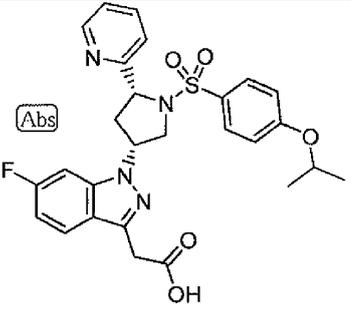
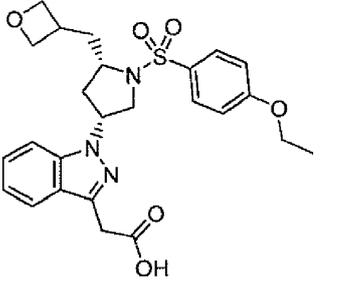
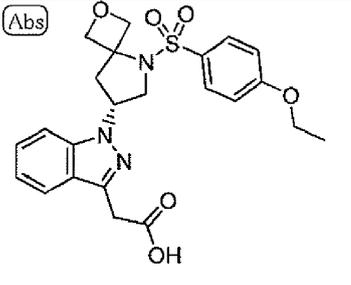
[Tabla 76]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-346			584	2,18	B
I-347			584	2,13	B
I-348		¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,7, 5,2 Hz), 7,29-7,25 (2H, m), 7,22-7,12 (6H, m), 7,01 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,83-4,76 (1H, m), 4,61-4,52 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,90-3,83 (2H, m), 3,74-3,68 (1 H, m), 3,31-3,25 (2H, m), 2,94 (1H, t, J = 11,5 Hz), 2,08-2,03 (2H, m), 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz).	552	2,47	B
I-349		¹ H-RMN (DMSO-D6) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34-7,10 (10H, m), 4,85-4,77 (1H, m), 4,61-4,53 (1H, m), 3,93-3,84 (4H, m), 3,72-3,67 (1H, m), 3,30-3,25 (1H, m), 2,95 (1H, t, J = 11,5 Hz), 2,12-2,07 (2H, m), 1,33 (6H, d, J = 5,9 Hz).	534	2,43	B

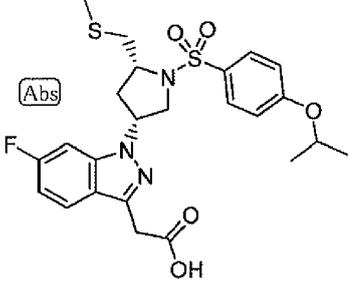
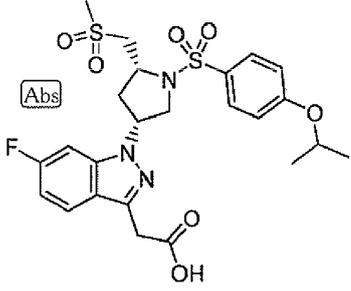
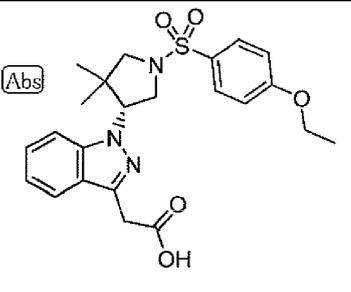
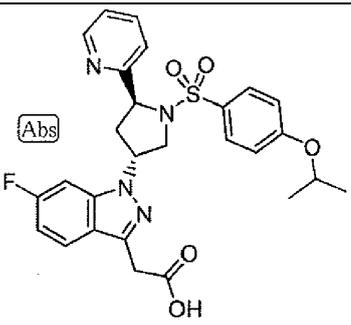
[Tabla 77]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-350		1H-RMN (CDCl ₃) δ: 8,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,74 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 5,28 (1H, t, J = 6,8 Hz), 5,10-5,03 (1H, m), 4,61-4,55 (1H, m), 4,09 (1H, dd, J = 10,8, 6,0 Hz), 3,88 (2H, d, J = 8,0 Hz), 3,09-3,02 (1H, m), 2,43-2,36 (1H, m), 1,39 (6H, dd, J = 11,0, 6,0 Hz).			
I-351		1H-RMN (EDCl ₃) δ: 8,53 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,90 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,22 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,71-4,65 (1H, m), 4,46 (1H, dd, J = 15,3, 7,5 Hz), 3,97 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,90 (1H, t, J = 5,8 Hz), 3,86 (2H, s), 2,80-2,73 (2H, m), 1,41 (6H, d, J = 5,8 Hz).			
I-352			500	1,89	B
I-353		1H-RMN(CDCl ₃) δ :1,43 (t, J = 6,9Hz, 3H), 2,79 (dd, J = 13,3, 6,3Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 13,3, 5,0Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 10,2, 4,4Hz, 1H), 3,81 (d, J = 16,7Hz, 1H), 3,86 (d, J = 16,7Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 10,2, 6,4Hz, 1H), 4,06 (c, J = 6,9Hz, 2H), 4,44 (d, J = 6,8Hz, 1H), 4,55 (d, J = 6,0Hz, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 5,34 (d, J = 6,8Hz, 1H), 5,56 (d, J = 6,0Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,5Hz, 2H), 7,16 (dd, J = 7,4, 7,4Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,7, 7,7Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,5Hz, 2H).	472	1,78	B

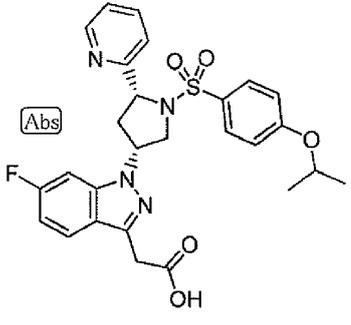
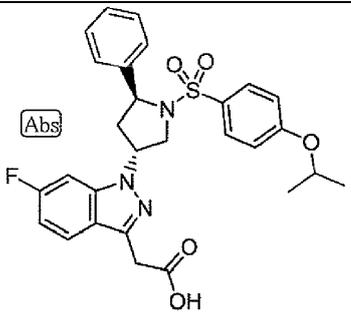
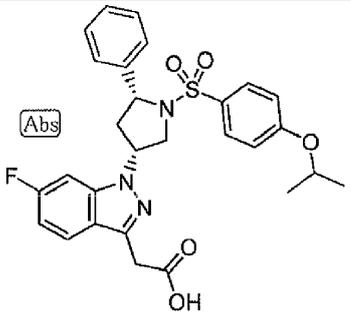
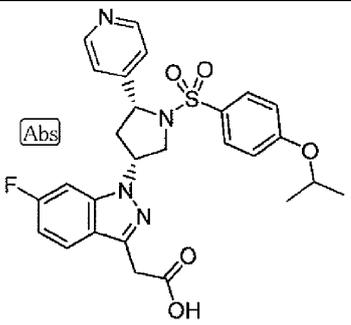
[Tabla 78]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-354		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77-7,72 (1H, m), 7,21-7,16 (3H, m), 7,02 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,85-4,76 (1H, m), 4,60-4,52 (1H, m), 3,93-3,82 (4H, m), 3,71-3,66 (1H, m), 3,00-2,85 (2H, m), 2,48-2,41 (1H, m), 2,33-2,24 (1H, m), 2,11 (3H, s), 1,33 (6H, d, J = 5,8 Hz).	522	2,28	B
I-355		1H-RMN (DMSO-D6) δ: 7,76-7,58 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,04-6,99 (3H, m), 6,08 (1H, dd, J = 15,4, 7,3 Hz), 5,77-5,69 (1H, m), 5,29 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,72-4,65 (1H, m), 3,94-3,80 (5H, m), 2,84 (3H, s), 1,28 (6H, d, J = 5,9 Hz).	554	1,76	B
I-356			458	2,09	B
I-367			539	1,49	B

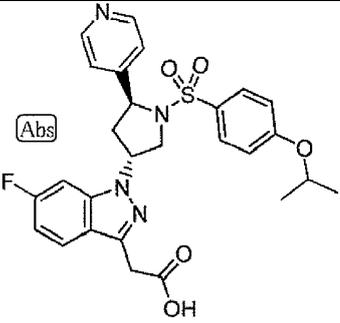
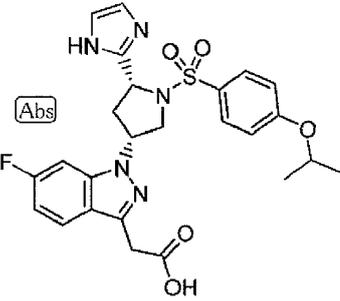
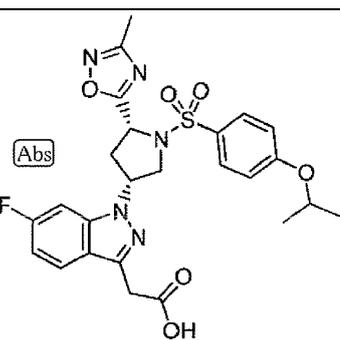
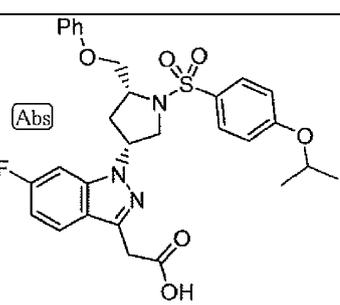
[Tabla 79]

N°	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-358			539	1,6	B
I-359			538	2,3	P
I-360		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,60 (3H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,30 (3H, t, J = 7,4 Hz), 6,96-6,89 (4H, m), 4,97 (1H, t, J = 8,5 Hz), 4,65 (2H, dd, J = 15,4, 9,3 Hz), 4,20-4,12 (1H, m), 3,98 (2H, s), 3,88 (1H, t, J = 10,4 Hz), 2,85-2,78 (1H, m), 2,71 (1H, dd, J = 22,2, 11,0 Hz), 1,39 (6H, d, J = 5,9 Hz).	538	2,37	P
I-361		1 H-RMN (EDCl ₃) δ : 8,59 (2H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,49 (3H, t, J = 6,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,11-5,09 (1H, m), 4,88 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 12,5, 5,8 Hz), 3,85 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,82 (2H, s), 3,06 (1H, s), 2,20 (1H, t, J = 6,5 Hz), 1,36 (6H, s).	539	1,4	B

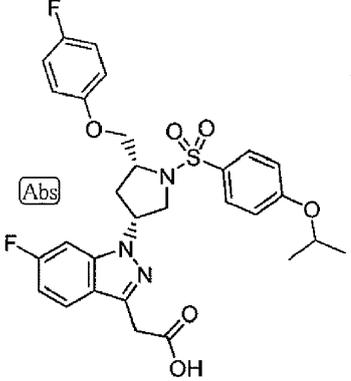
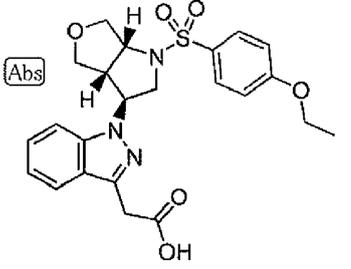
[Tabla 80]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-362		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 8,47 (2H, s), 7,72 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,63 (1H, s), 7,39 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,98 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,05 (2H, s), 3,86 (2H, s), 2,75 (1H, s), 2,60 (1H, s), 1,38 (6H, s)	539	1,52	B
I-363		1H-RMN (DMSO-D ₆) δ: 7,75-7,73 (4H, m), 7,34 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,94 (1H, s), 4,81-4,77 (3H, m), 3,92 (3H, s), 3,80 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,72 (2H, dt, J = 22,8, 8,8 Hz), 1,33 (6H, d, J = 5,8 Hz).	528	1,37	B
I-364		1H-RMN (CDCl ₃) δ: 7,62 (2H, t, J = 6,4 Hz), 7,58 (1H, t, J = 4,4 Hz), 7,00-6,93 (2H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,34 (1H, dd, J = 8,0, 5,0 Hz), 5,28 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,61 (1H, td, J = 12,3, 6,2 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 10,4, 6,7 Hz), 3,85 (2H, s), 3,08-3,01 (1H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,42 (3H, s), 1,38 (6H, d, J = 6,5 Hz).	544	2,01	B
I-365		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 7,01-6,90 (5H, m), 6,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,66 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,41 (2H, d, J = 8,5 Hz), 4,26 (1H, s), 4,18 (1H, t, J = 8,7 Hz), 3,95 (2H, s), 3,89 (1H, d, J = 7,2 Hz), 3,80 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,73-2,67 (1H, m), 2,58-2,52 (1H, m), 1,40 (6H, d, J = 5,8 Hz).	568	2,46	B

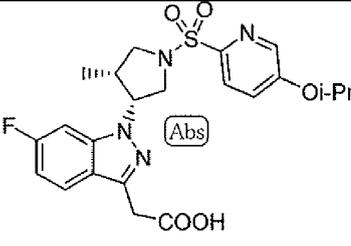
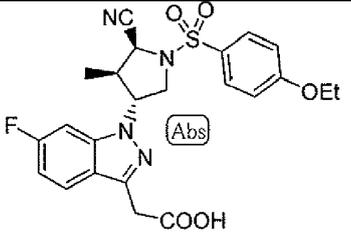
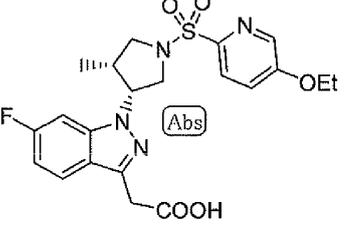
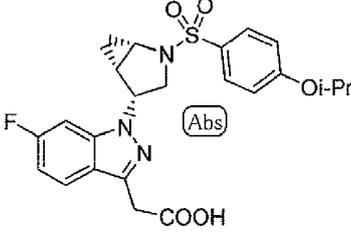
[Tabla 81]

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
----	-----------	--------------------------	-------	----	--------------------

Nº	compuesto	¹ H-RMN δ ppm	[M+H]	RT	Condición de LC/MS
I-366		1H-RMN (CDCl ₃) δ : 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 5,0 Hz), 7,01-6,81 (8H, m), 4,68-4,62 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 16,3, 8,3 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 9,0, 3,5 Hz), 4,26 (1H, d, J = 7,5 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 14,9, 7,4 Hz), 3,96 (2H, s), 3,91 (1H, dd, J = 11,8, 7,3 Hz), 3,79 (1H, t, J = 10,3 Hz), 2,73-2,66 (1H, m), 2,57-2,49 (1 H, m), 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz).	586	2,46	B
I-367		1H-RMN(CDCl ₃) δ : 1,47 (t, J = 6,9Hz, 3H), 3,37 (t, J = 9,0Hz, 1 H), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 10,3, 5,0Hz, 1H), 3,85-3,92 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,11 (c, J = 6,9Hz, 2H), 4,19-4,23 (m,1H), 4,43 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,3Hz, 2H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5Hz, 2H).	472	1,81	B

Según la manera similar a como se describe en los Ejemplos anteriores o en los procedimientos sintéticos generales, los compuestos de la siguiente Tabla 82 a 97 se pueden sintetizar usando los compuestos comercialmente disponibles o los intermedios descritos en la técnica.

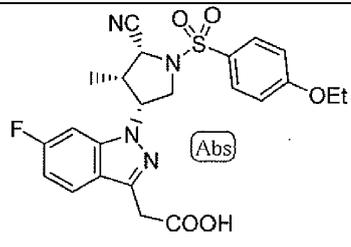
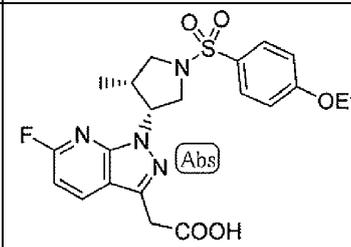
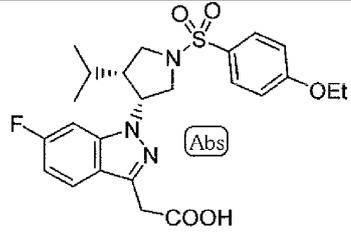
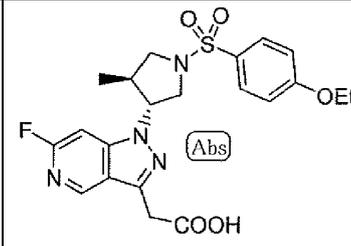
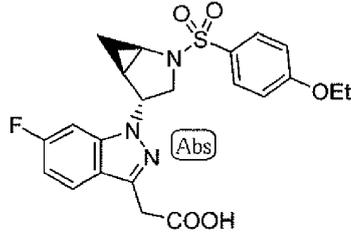
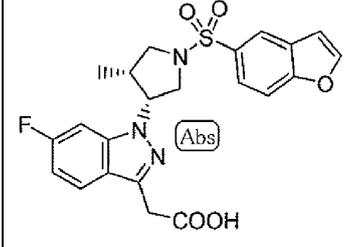
5 [Tabla 82]

Nº	compuesto	Nº	compuesto
II-1		II-6	
II-2		II-7	

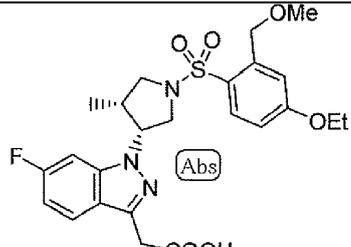
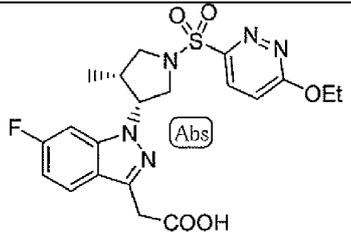
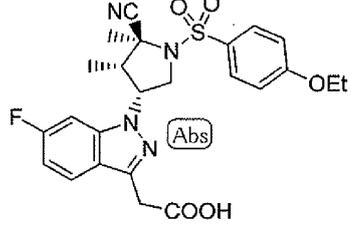
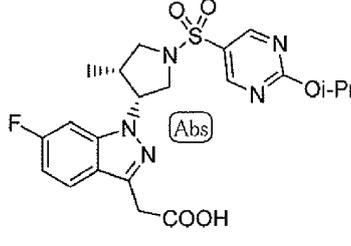
N°	compuesto	N°	compuesto
II-3		II-8	
II-4		II-9	
II-5		II-10	

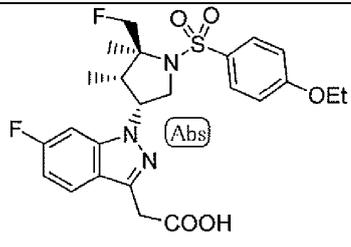
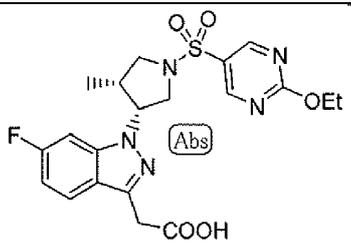
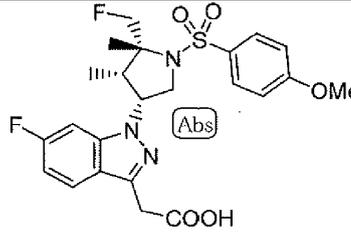
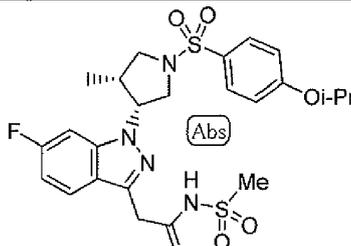
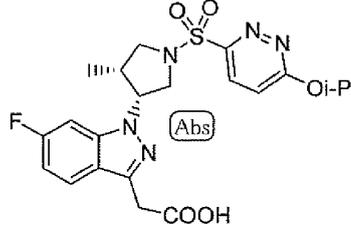
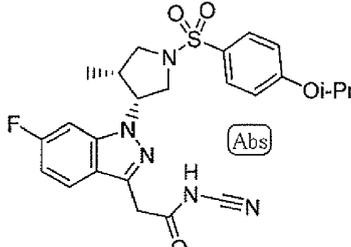
[Tabla 83]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-11		II-16	
II-12		II-17	

N°	compuesto	N°	compuesto
II-13		II-18	
II-14		II-19	
II-15		II-20	

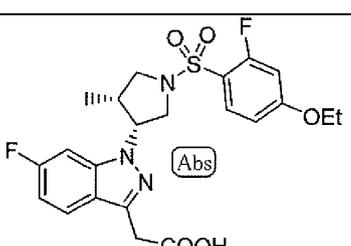
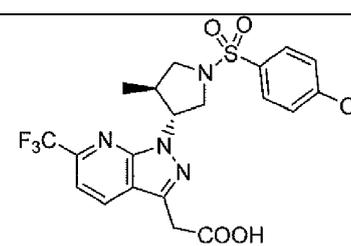
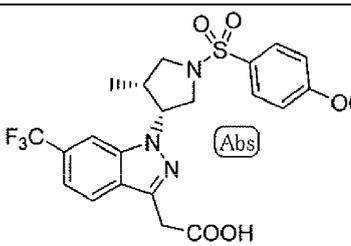
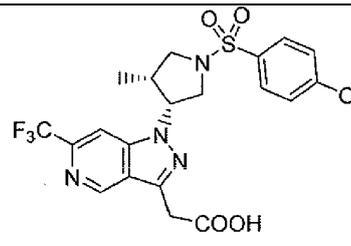
[Tabla 84]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-21		II-26	
II-22		II-27	

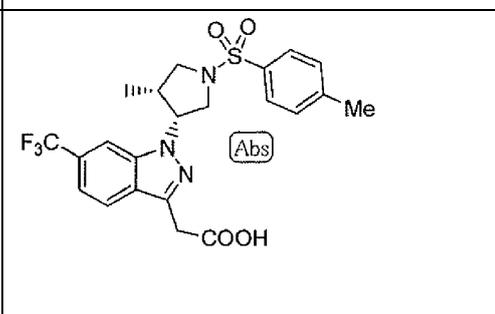
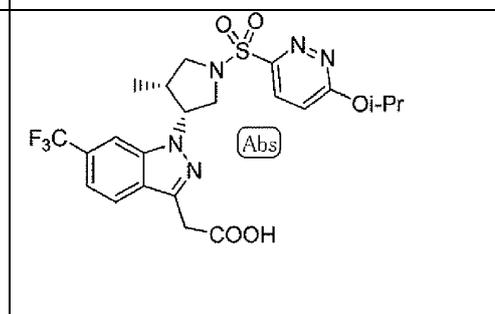
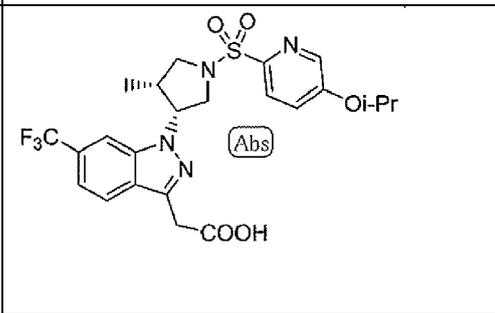
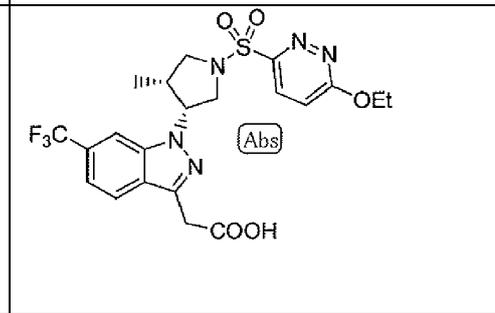
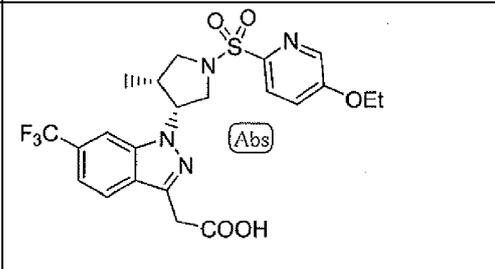
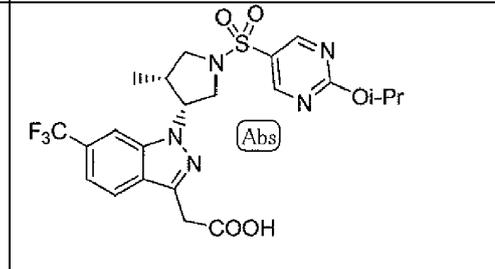
Nº	compuesto	Nº	compuesto
II-23		II-28	
II-24		II-29	
II-25		II-30	

[Tabla 85]

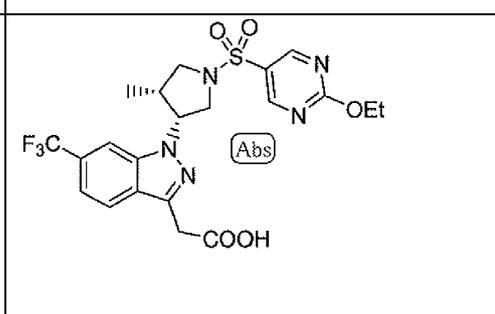
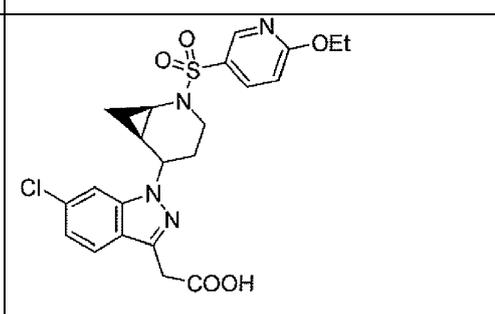
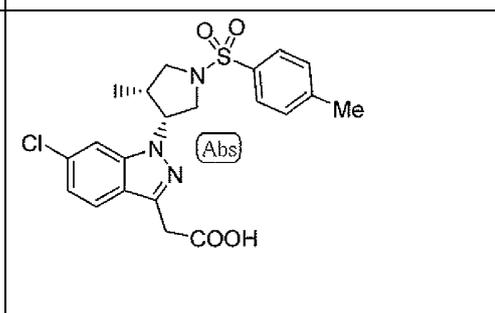
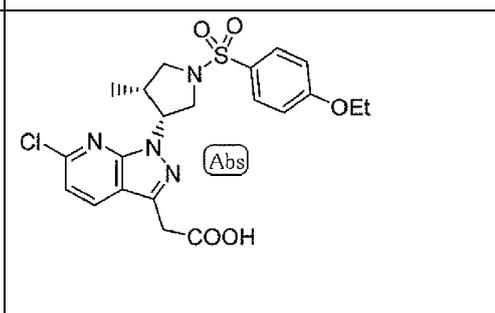
II-22 a II-24 son compuestos de referencia.

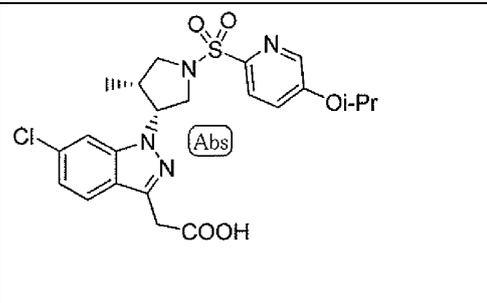
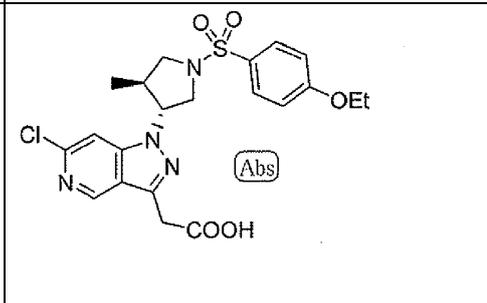
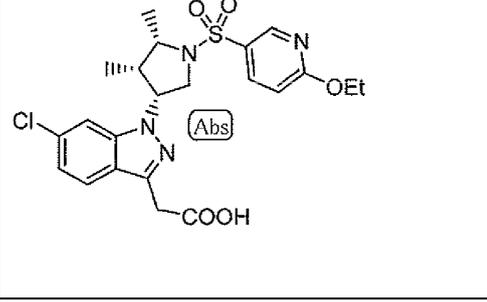
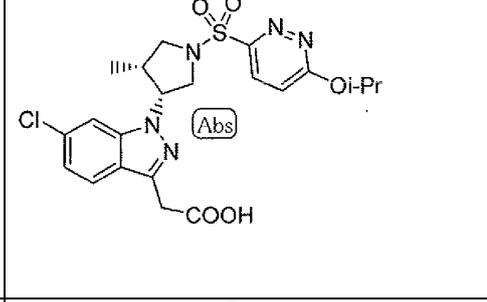
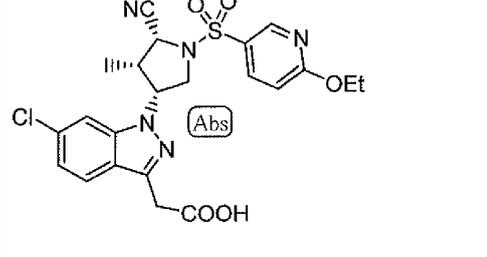
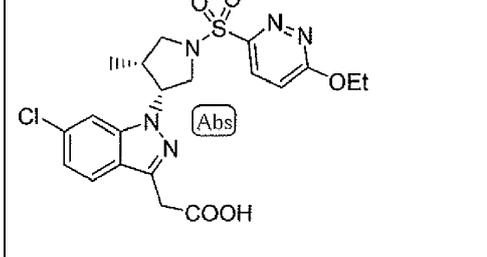
Nº	compuesto	Nº	compuesto
II-31		II-36	
II-32		II-37	

II-22 a II-24 son compuestos de referencia.

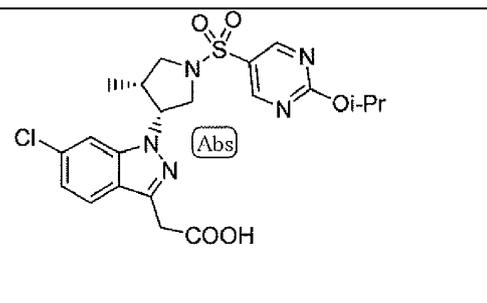
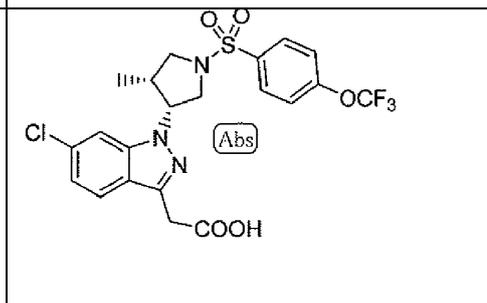
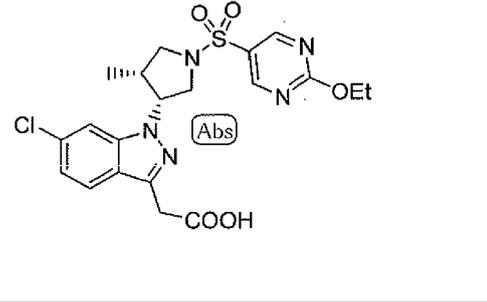
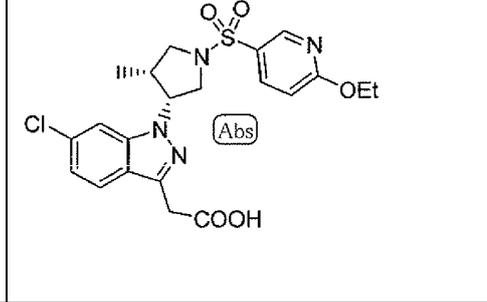
N°	compuesto	N°	compuesto
II-33		II-38	
II-34		II-39	
II-35		II-40	

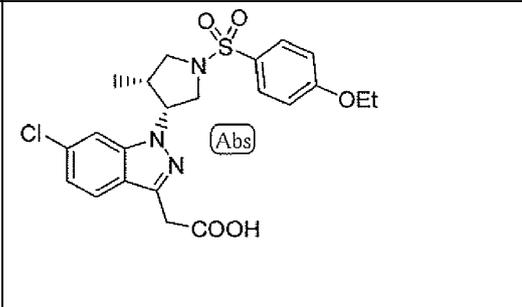
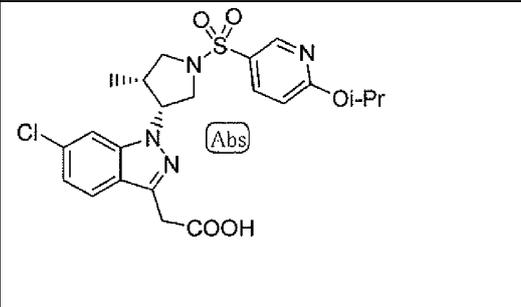
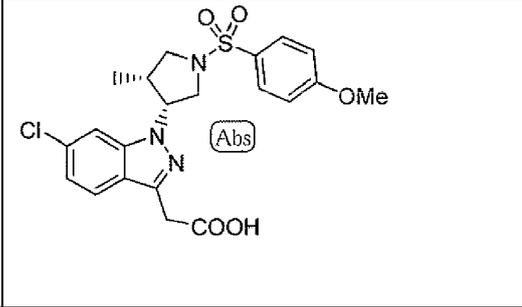
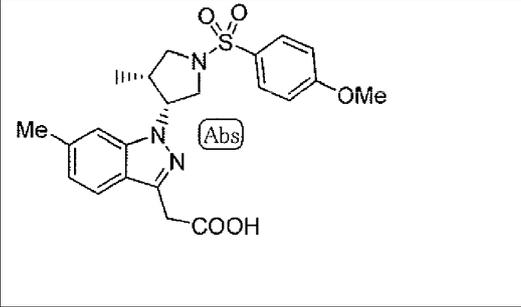
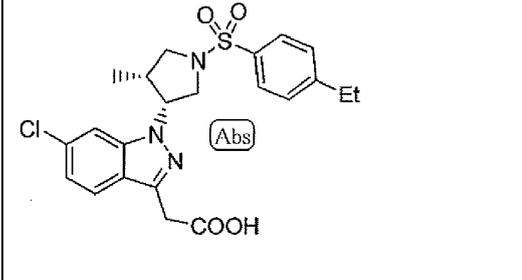
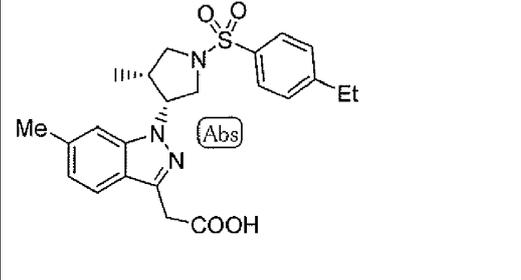
[Tabla 86]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-41		II-46	
II-42		II-47	

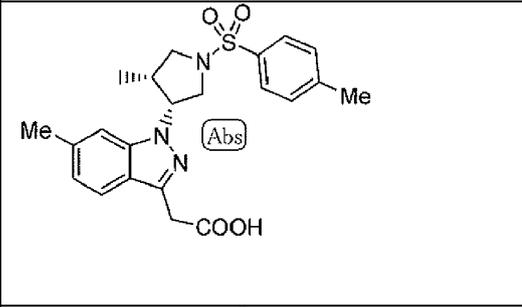
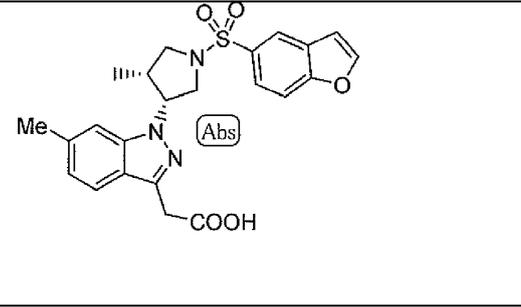
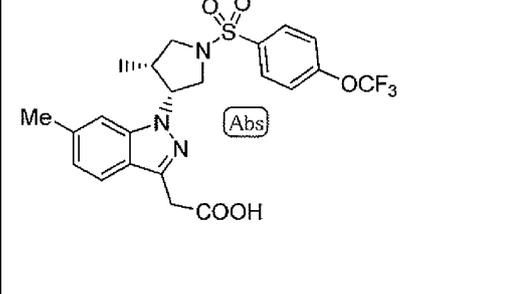
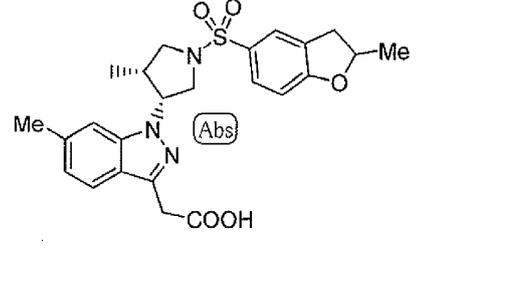
N°	compuesto	N°	compuesto
II-43		II-48	
II-44		II-49	
II-45		II-50	

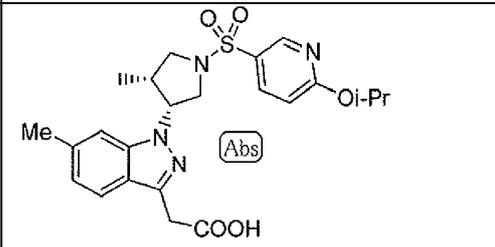
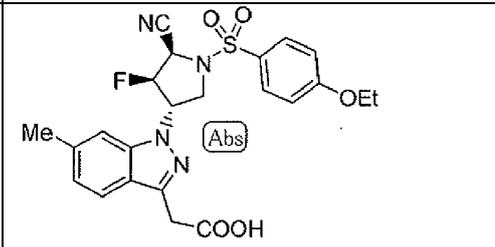
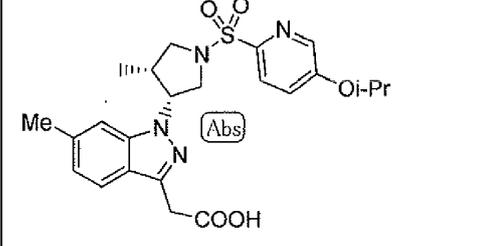
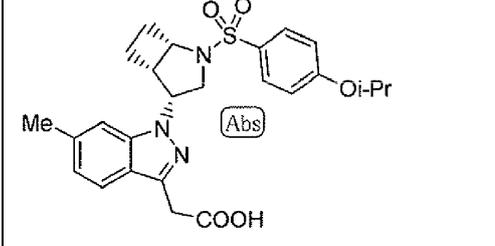
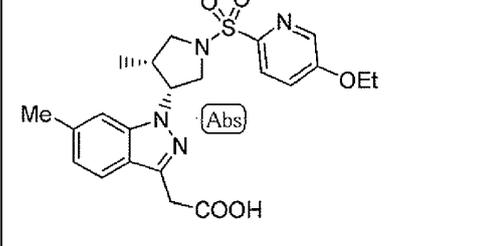
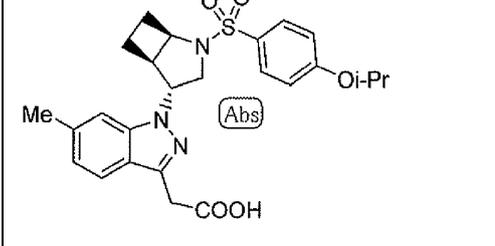
[Tabla 87]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-51		II-56	
II-52		II-57	

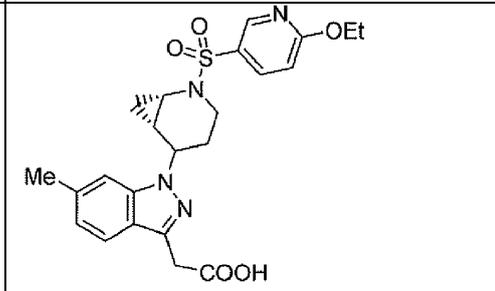
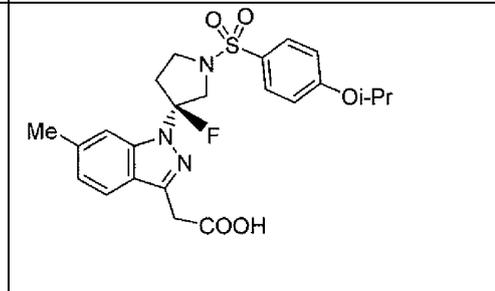
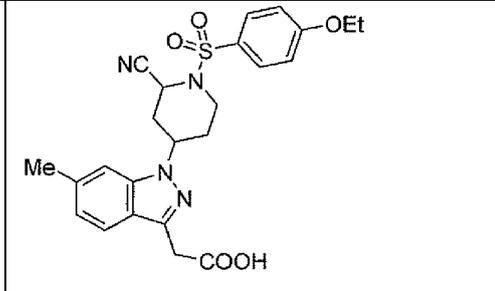
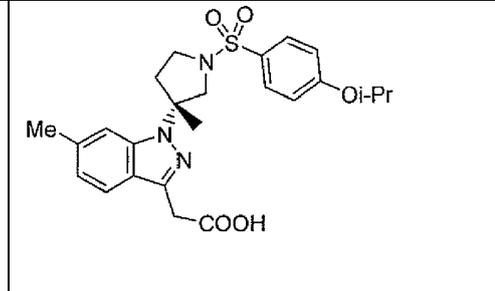
N°	compuesto	N°	compuesto
II-53		II-58	
II-54		II-59	
II-55		II-60	

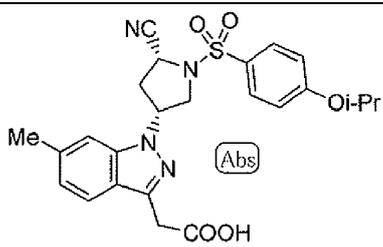
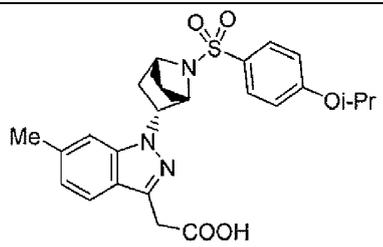
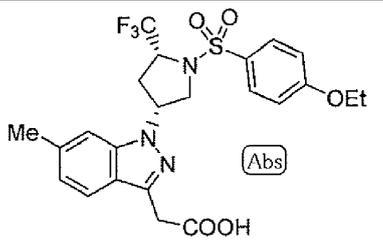
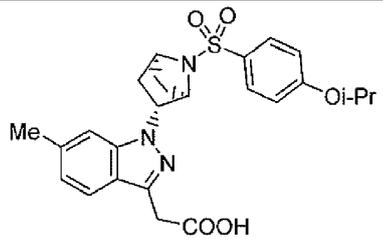
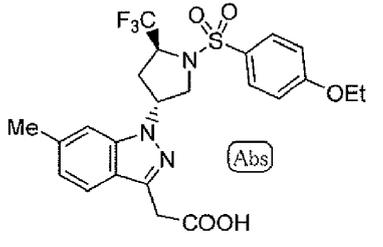
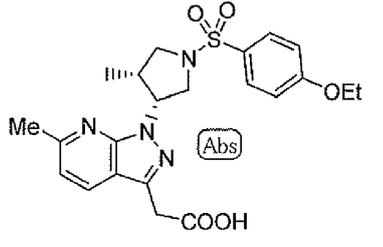
[Tabla 88]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-61		II-66	
II-62		II-67	

N°	compuesto	N°	compuesto
II-63		II-68	
II-64		II-B9	
II-65		II-70	

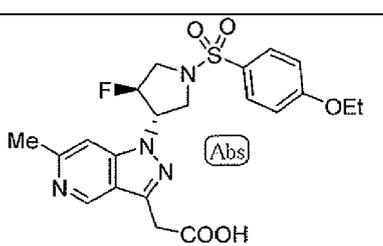
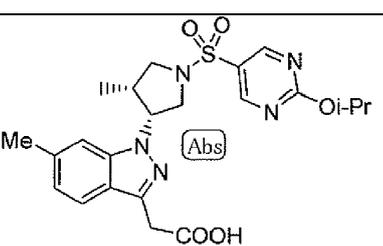
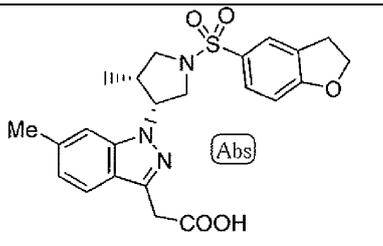
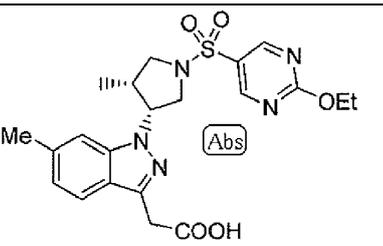
[Tabla 89]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-71		II-76	
II-72		II-77	

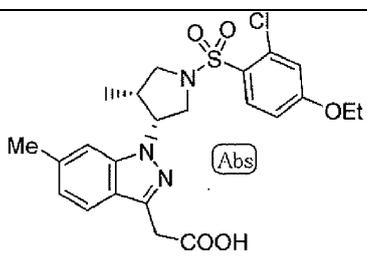
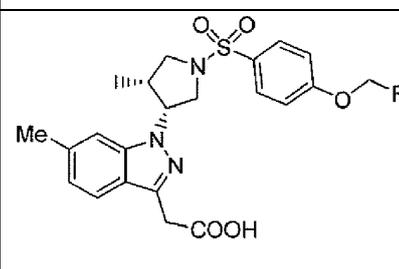
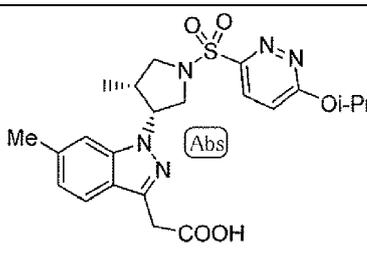
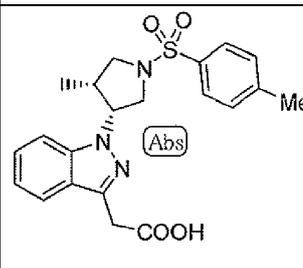
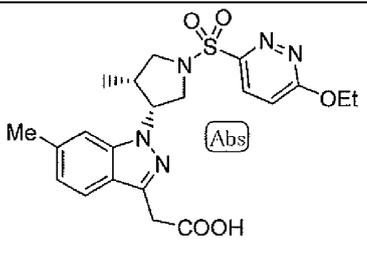
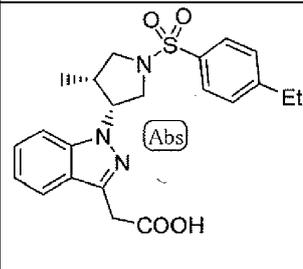
N°	compuesto	N°	compuesto
II-73		II-78	
II-74		II-79	
II-75		II-80	

[Tabla 90]

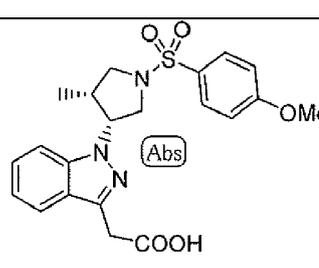
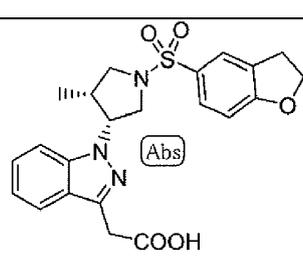
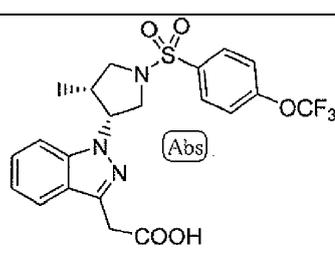
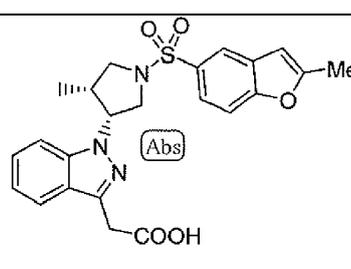
II-71 y II-72 son compuestos de referencia.

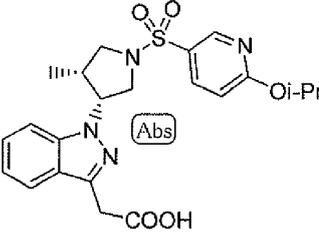
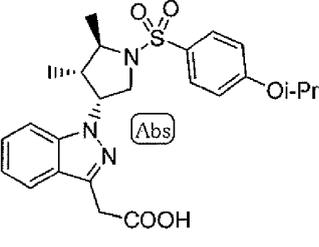
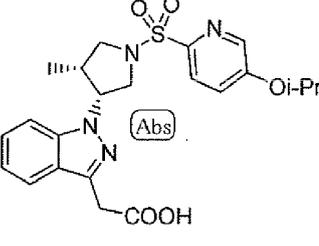
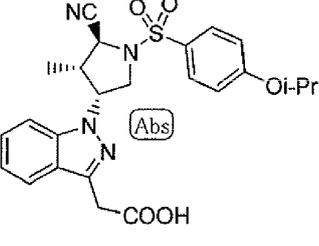
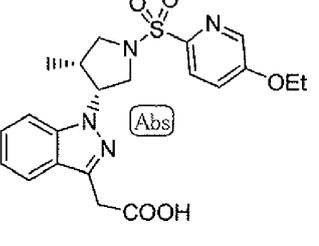
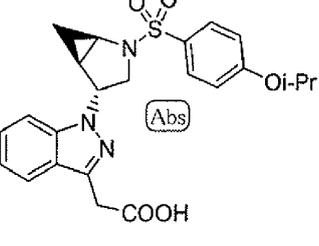
N°	compuesto	N°	compuesto
II-81		II-86	
II-82		II-87	

II-71 y II-72 son compuestos de referencia.

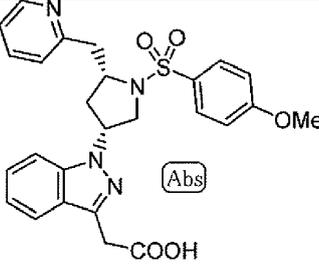
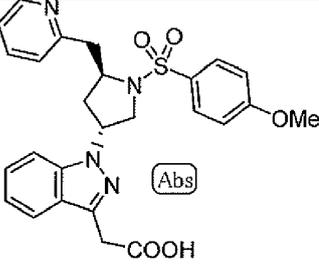
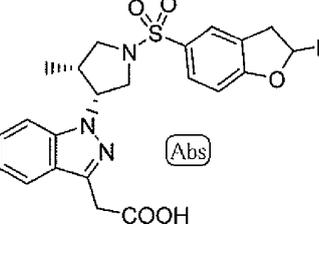
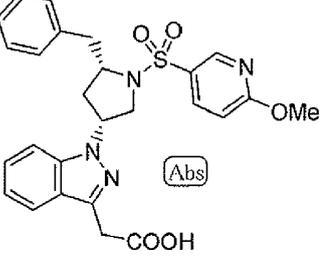
N°	compuesto	N°	compuesto
II-83		II-88	
II-84		II-89	
II-85		II-90	

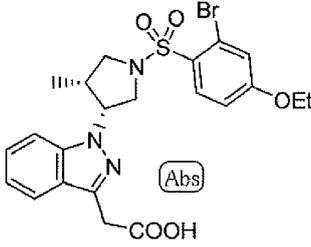
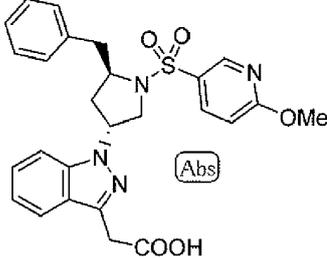
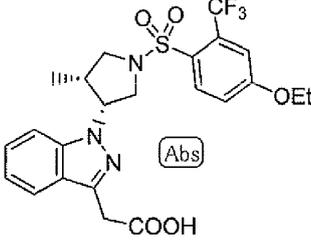
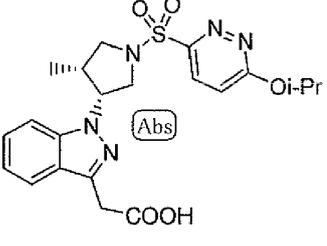
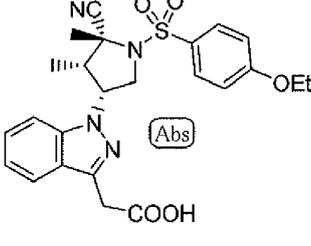
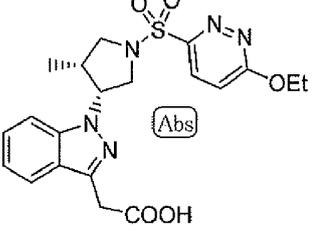
[Tabla 91]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-91		II-96	
II-92		II-97	

N°	compuesto	N°	compuesto
II-93		II-98	
II-94		II-99	
II-95		II-100	

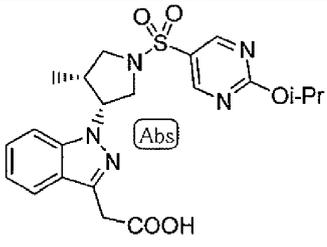
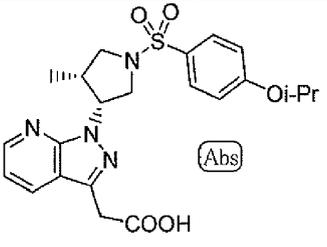
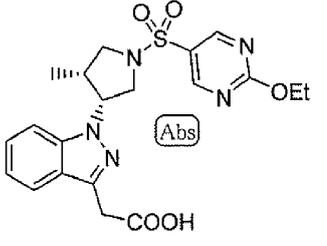
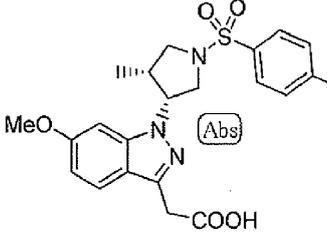
[Tabla 92]

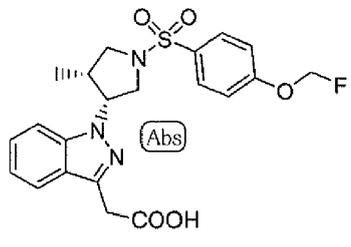
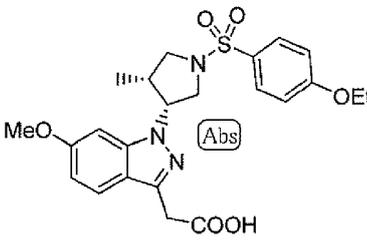
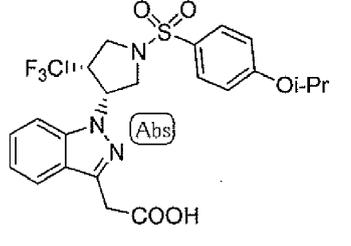
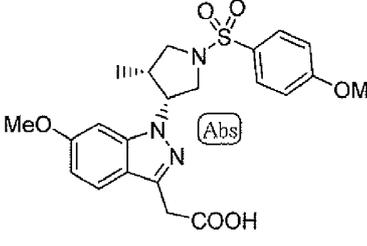
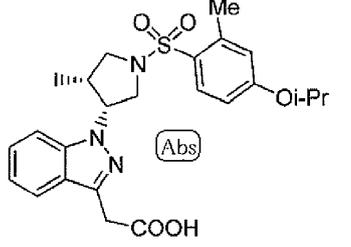
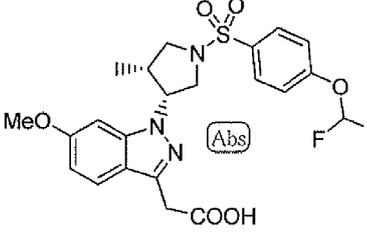
N°	compuesto	N°	compuesto
II-101		II-106	
II-102		II-107	

Nº	compuesto	Nº	compuesto
II-103		II-108	
II-104		II-109	
II-105		II-110	

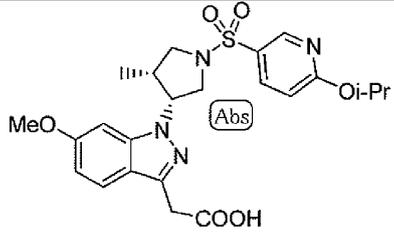
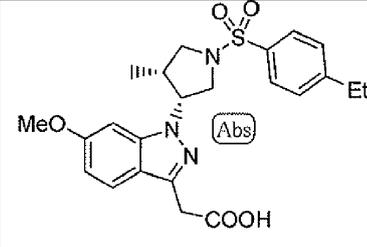
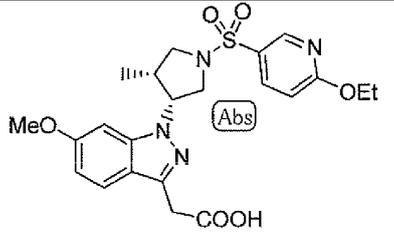
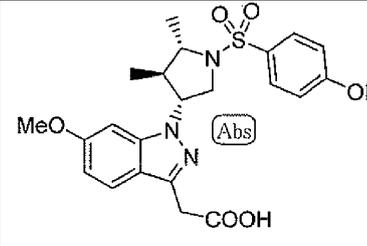
[Tabla 93]

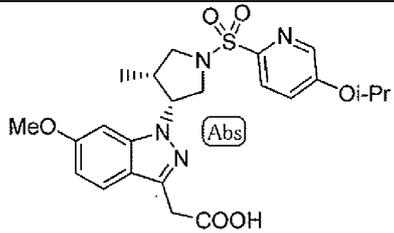
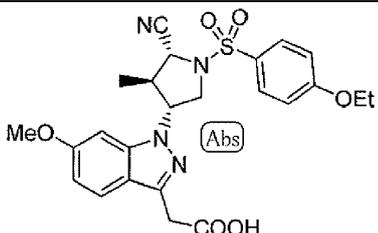
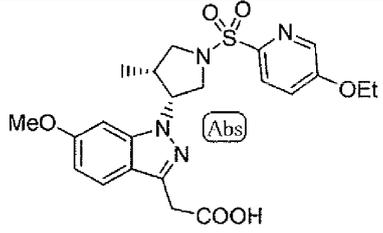
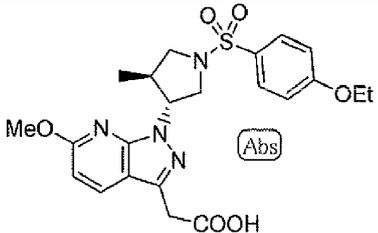
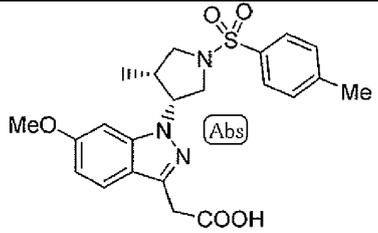
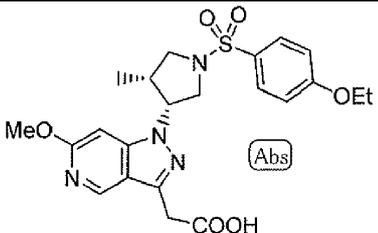
II-105 es un compuesto de referencia.

Nº	compuesto	Nº	compuesto
II-111		II-116	
II-112		II-117	

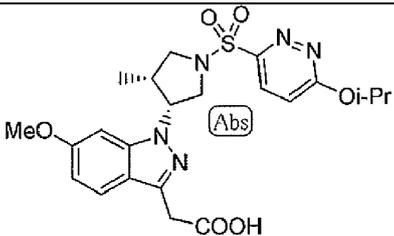
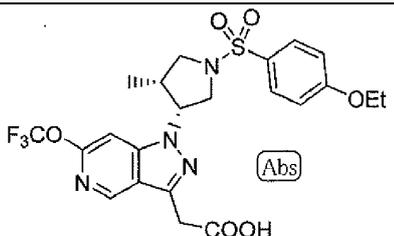
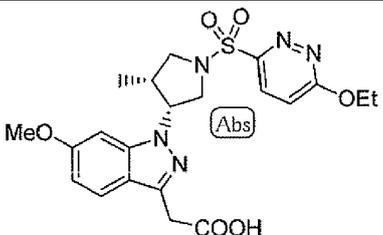
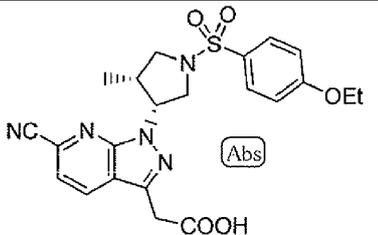
II-105 es un compuesto de referencia.			
N°	compuesto	N°	compuesto
II-113		II-118	
II-114		II-119	
II-115		II-120	

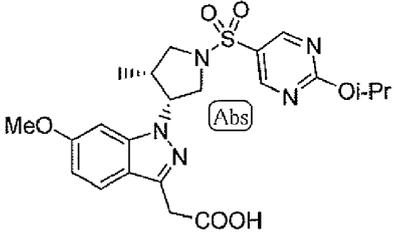
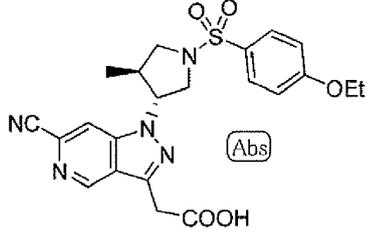
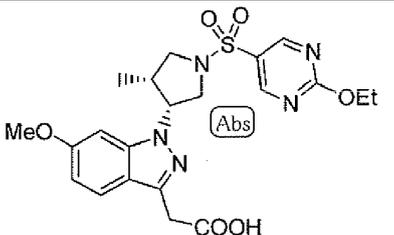
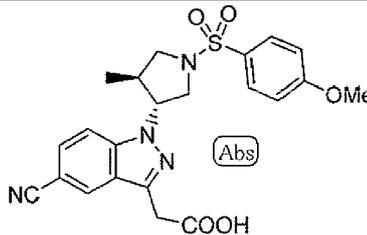
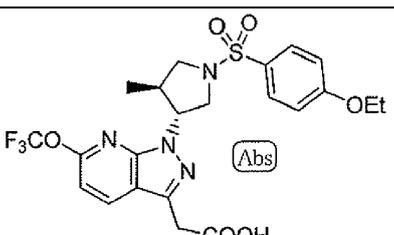
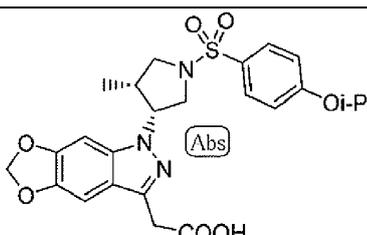
[Tabla 94]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-121		II-126	
II-122		II-127	

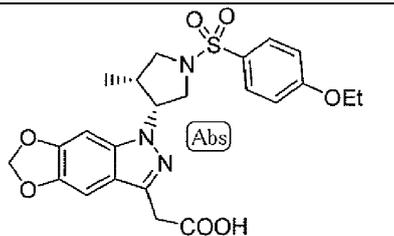
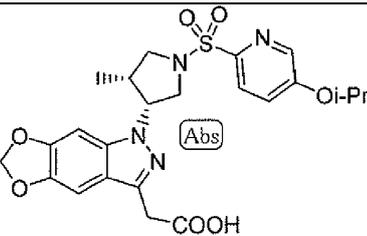
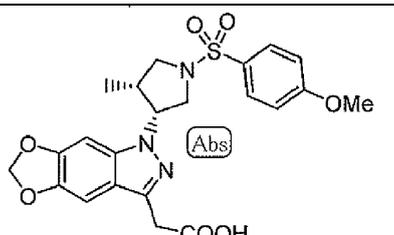
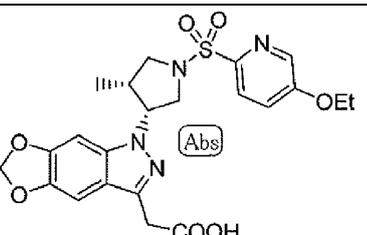
N°	compuesto	N°	compuesto
II-123		II-128	
II-124		II-129	
II-125		II-130	

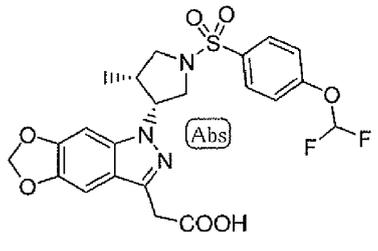
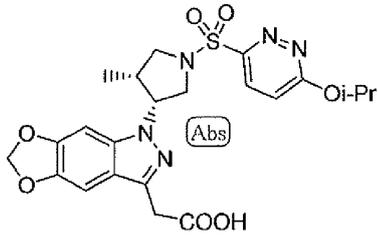
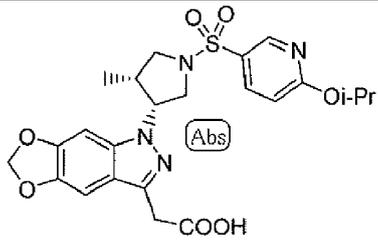
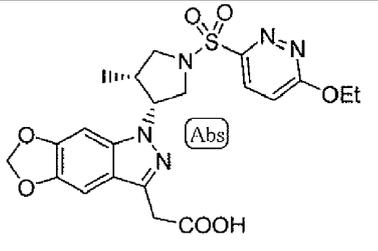
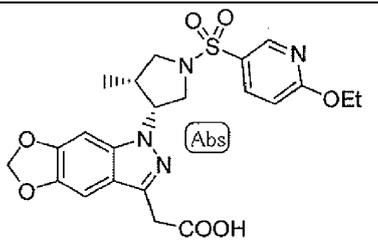
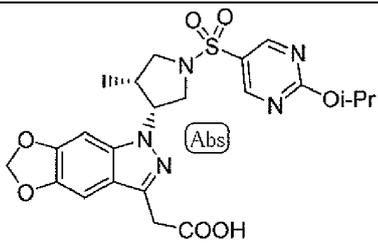
[Tabla 95]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-131		II-136	
II-132		II-137	

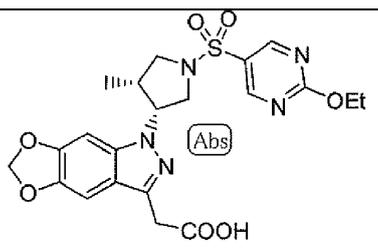
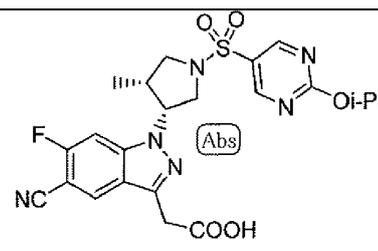
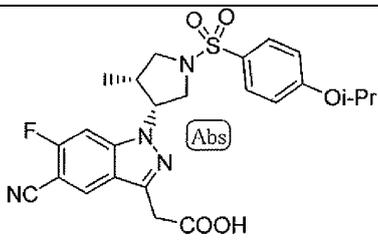
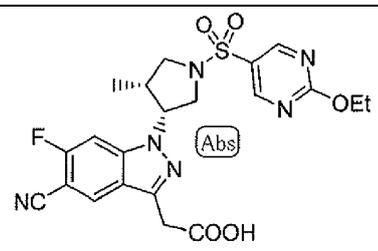
N°	compuesto	N°	compuesto
II-133		II-138	
II-134		II-139	
II-135		II-140	

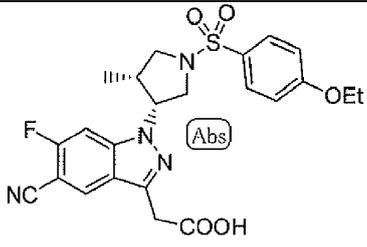
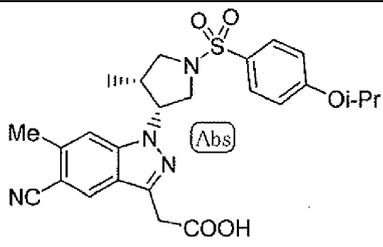
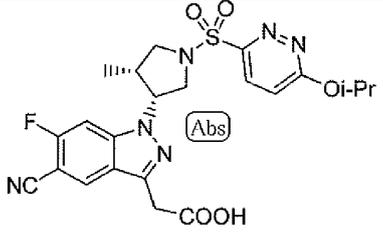
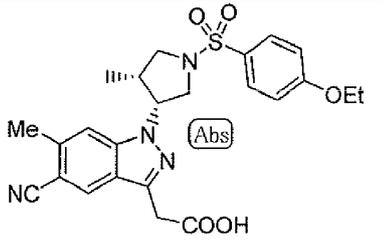
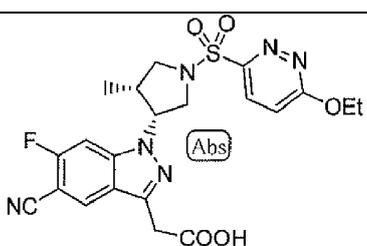
[Tabla 96]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-141		II-146	
II-142		II-147	

N°	compuesto	N°	compuesto
II-143		II-148	
II-144		II-149	
II-145		II-150	

[Tabla 97]

N°	compuesto	N°	compuesto
II-151		II-156	
II-152		II-157	

N°	compuesto	N°	compuesto
II-153		II-158	
II-154		II-159	
II-155			

Ejemplo 1 de Ensayo: Actividad inhibidora de DP in vitro

1) Actividad inhibidora de DP en plaquetas humanas

5 Se extrajeron 30 mililitros de sangre de seres humanos sanos en una jeringa previamente cargada con un volumen 1/9 de citrato de sodio al 3,8%. La sangre se centrifugó con 180 g durante 10 min. a temperatura ambiente, y la capa de plasma superior se recolectó como plasma rico en plaquetas (PRP). El PRP se transfirió a una placa y se trató con 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX; 0,5 nM) durante 5 min. Después, los compuestos de la presente invención se añadieron a la placa y, después de 10 min., se añadieron 300 nM de PGD₂. La reacción se detuvo con 1 mmol/l de cloruro de hidrógeno después de 2 min. de adición de PGD₂, y las plaquetas se lisaron mediante la adición de 12% de Tritón X-100. La concentración de cAMP en el sobrenadante del lisado de plaquetas se cuantificó mediante fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF). La relación de inhibición se definió mediante un aumento de cAMP con y sin compuesto, y la IC₅₀ de cada compuesto se calculó para la curva de inhibición. Los resultados se muestran en la Tabla 98.

2) Actividad inhibidora de DP1 humano en célula que expresa DP1

15 Las células Jurkut que expresan el receptor de DP1 humano se suspendieron en amortiguador (HBSS, 20 mM de amortiguador HEPES, pH 7,4, 0,1 mM de IBMX, 0,2 mM de (4-(3-butoxi-4-metoxi-bencil)imidazolidona (RO 20-1724)) a una concentración de 1,2 x 10⁶ células/ml. A la suspensión celular se añadieron los compuestos de la presente invención, y la mezcla se incubó durante 10 min. a 37°C. Se añadió PGD₂ a una concentración final de 60 nM, y la mezcla se incubó durante 60 min. a 37°C. La concentración de cAMP en el lisado celular se midió usando el kit cAMP dynamic 2 (Cisbio Bioassays, Francia) según las instrucciones del fabricante. La relación de inhibición se definió mediante un aumento de cAMP con y sin compuesto, y la IC₅₀ para cada compuesto se calculó a partir de la curva de inhibición.

Los resultados se muestran en la Tabla 98 como cAMP (nM). Los compuestos se categorizaron como AA (cAMP es menor de 100 nM) y A (cAMP es mayor de 100 nM y menor de 5000 nM) como se indica en las Tablas 99 y 100.

25 3) Actividad inhibidora de la unión del receptor de DP

5 La membrana celular se preparó de células que expresan DP mediante homogeneización y ultracentrifugación. Los compuestos de la presente invención y [³H]-PGD₂ se mezclaron en una placa, después se añadió la membrana celular, y la mezcla se incubó en hielo durante 2 h. Se determinó que la concentración de [³H]-PGD₂ era igual a la K_d calculada de la representación gráfica de Scatchard. Mediante el uso de un recolector de células, la membrana se recolectó con filtro de fibra de vidrio, se lavó ocho veces y se secó, y la radioactividad del filtro se midió mediante contador de centelleo (MicroBeta). La unión específica se definió como la diferencia entre la unión total y no específica (radioactividad con 10 μM de PGD₂). Los valores K_i de cada compuesto se calcularon de la curva de desplazamiento.

[Tabla 98]

Compuesto nº	cAMP (nM)	PRP (nM)	Compuesto nº	cAMP (nM)	PRP (nM)
I-3	350		I-166	32	55
I-7	23	26	I-174	99	
I-11	99		I-177	58	44
I-19	56	260	I-205	13	70
I-21	59	180	I-220	32	
I-37	10	71	I-222	95	140
I-85	19	210	I-245	27	68
I-96	40	68	I-284	50	130
I-123	31	120	I-288	100	
I-130	10	240	I-316	110	
I-131	31	190	I-322	29	12
I-142	9,9	92	I-325	24	210
I-144	4,7	82	I-336	35	180
I-150	20	41	I-353	120	37
I-156	3	110			
I-159	140	68			
I-164	13	43			

10 [Tabla 99]

Compuesto nº	cAMP						
I-1	A	I-57	AA	I-115	AA	I-171	AA
I-2	A	I-58	AA	I-116	A	I-172	AA
I-3	A	I-59	A	I-117	A	I-173	A
I-4	A	I-60	AA	I-118	AA	I-174	AA
I-5	A	I-61	A	I-119	A	I-175	A
I-6	A	I-62	AA	I-120	AA	I-176	A
I-7	AA	I-63	AA	I-121	A	I-177	AA
I-8	A	I-64	A	I-122	A	I-178	A

ES 2 601 788 T3

Compuesto n°	cAMP						
I-9	A	I-65	A	I-123	AA	I-179	AA
I-10	A	I-66	AA	I-124	A	I-180	A
I-11	AA	I-67	AA	I-125	A	I-181	A
I-12	A	I-68	AA	I-126	AA	I-182	A
I-13	AA	I-69	AA	I-127	AA	I-183	A
I-14	A	I-72	A	I-128	AA	I-184	A
I-15	A	I-73	AA	I-129	AA	I-185	A
I-16	A	I-74	AA	I-130	AA	I-186	A
I-17	AA	I-75	AA	I-131	AA	I-187	A
I-18	A	I-76	AA	I-132	AA	I-188	A
I-19	AA	I-77	A	I-133	A	I-189	A
I-20	A	I-78	A	I-134	AA	I-190	A
I-21	AA	I-79	A	I-135	AA	I-191	A
I-22	AA	I-80	A	I-136	A	I-192	A
I-23	A	I-81	A	I-137	AA	I-193	A
I-24	A	I-82	A	I-138	A	I-194	A
I-25	A	I-83	AA	I-139	AA	I-195	A
I-26	A	I-84	A	I-140	AA	I-196	AA
I-27	A	I-85	AA	I-141	AA	I-197	A
I-28	AA	I-86	A	I-142	AA	I-198	A
I-29	AA	I-87	A	I-143	AA	I-199	A
I-30	A	I-88	AA	I-144	AA	I-200	AA
I-31	AA	I-89	AA	I-145	A	I-201	A
I-32	AA	I-90	AA	I-146	AA	I-202	AA
I-33	AA	I-91	AA	I-147	AA	I-203	AA
I-34	AA	I-92	AA	I-148	A	I-204	AA
I-35	AA	I-93	AA	I-149	A	I-205	AA
I-36	A	I-94	AA	I-150	AA	I-206	AA
I-37	AA	I-95	AA	I-151	AA	I-207	A
I-38	AA	I-96	AA	I-152	A	I-208	A
I-39	AA	I-97	AA	I-153	AA	I-209	AA
I-40	A	I-98	AA	I-154	A	I-210	A
I-41	A	I-99	AA	I-155	A	I-211	AA

ES 2 601 788 T3

Compuesto nº	cAMP						
I-42	A	I-100	A	I-156	AA	I-212	A
I-43	A	I-101	A	I-157	A	I-213	A
I-44	A	I-102	AA	I-158	A	I-214	AA
I-45	A	I-103	AA	I-159	A	I-215	A
I-46	AA	I-104	AA	I-160	AA	I-216	AA
I-47	A	I-105	AA	I-161	AA	I-217	AA
I-48	A	I-106	AA	I-162	AA	I-218	AA
I-49	A	I-107	AA	I-163	AA	I-219	A
I-50	AA	I-108	AA	I-164	AA	I-220	AA
I-51	AA	I-109	AA	I-165	AA	I-221	AA
I-52	AA	I-110	AA	I-166	AA	I-222	AA
I-53	AA	I-111	AA	I-167	AA	I-223	A
I-54	A	I-112	AA	I-168	AA	I-224	A
I-55	A	I-113	AA	I-169	AA	I-225	AA
I-56	AA	I-114	AA	I-170	AA	I-226	A

[Tabla 100]

Compuesto nº	cAMP						
I-227	A	I-262	AA	I-297	A	I-332	A
I-228	AA	I-263	AA	I-298	A	I-333	AA
I-229	AA	I-264	AA	I-299	A	I-334	AA
I-230	AA	I-265	AA	I-300	A	I-335	AA
I-231	AA	I-266	A	I-301	A	I-336	AA
I-232	AA	I-267	AA	I-302	A	I-337	A
I-233	AA	I-268	AA	I-303	AA	I-338	AA
I-234	A	I-269	AA	I-304	AA	I-339	A
I-235	A	I-270	AA	I-305	A	I-340	A
I-236	AA	I-271	AA	I-306	A	I-341	A
I-237	AA	I-272	AA	I-307	A	I-342	A
I-238	A	I-273	A	I-308	AA	I-343	AA
I-239	A	I-274	A	I-309	AA	I-344	AA
I-240	A	I-275	A	I-310	A	I-345	A
I-241	AA	I-276	AA	I-311	A	I-346	AA
I-242	AA	I-277	AA	I-312	AA	I-347	AA

Compuesto nº	cAMP						
I-243	AA	I-278	A	I-313	A	I-348	AA
I-244	AA	I-279	A	I-314	A	I-349	AA
I-245	AA	I-280	A	I-315	AA	I-350	A
I-246	A	I-281	A	I-316	A	I-351	A
I-247	A	I-282	A	I-317	A	I-352	A
I-248	A	I-283	AA	I-318	A	I-353	A
I-249	A	I-284	AA	I-319	A	I-354	AA
I-250	AA	I-285	A	I-320	AA	I-355	A
I-251	AA	I-286	AA	I-321	A	I-356	A
I-252	AA	I-287	A	I-322	AA	I-357	A
I-253	A	I-288	A	I-323	A	I-358	A
I-254	A	I-289	A	I-324	AA	I-359	A
I-255	A	I-290	AA	I-325	AA	I-360	AA
I-256	AA	I-291	A	I-326	A	I-361	A
I-257	A	I-292	AA	I-327	A	I-362	A
I-258	AA	I-293	A	I-328	A	I-363	A
I-259	A	I-294	A	I-329	AA	I-364	A
I-260	A	I-295	AA	I-330	AA	I-365	AA
I-261	A	I-296	A	I-331	AA	I-366	AA

Ejemplo 2 de Ensayo: Actividad inhibidora de CRTH2 in vitro

1) Actividad inhibidora de la unión del receptor de CRTH2

5 La membrana celular se preparó de células K562 que expresan CRTH2. La membrana celular (20 µg/pocillo) se mezcló con el amortiguador de reacción (50 mM de Tris/HCl, pH 7,4, 10 mM de MgCl₂). Después, se añadió [³H]-PGD₂ a la mezcla y se incubó durante 60 min. a temperatura ambiente. Se determinó que la concentración de [³H]-PGD₂ era igual a la K_d calculada de la representación gráfica de Scatchard. Después, la mezcla se filtró de inmediato con papel de vidrio. El papel de filtro se lavó varias veces, y se midió la radioactividad en el filtro. La unión específica se definió como la diferencia entre la unión total y no específica (radioactividad con 10 µM de PGD₂). Los valores K_i de cada compuesto se calcularon de la curva de desplazamiento.

10 Los resultados se muestran en la Tabla 101 como K_i (nM). Los compuestos se categorizaron como AAAA (K_i es menor de 100 nM) y AAA (K_i es mayor de 100 nM y menor de 5000 nM) como se indica en las Tablas 102 y 103.

[Tabla 101]

Compuesto nº	K _i (nM)	Compuesto nº	K _i (nM)	Compuesto nº	K _i (nM)
I-4	320	I-113	17	I-210	10
I-9	6,2	I-117	1,6	I-215	22
I-10	8,2	I-122	2,5	I-219	230

ES 2 601 788 T3

Compuesto nº	Ki (nM)	Compuesto nº	Ki (nM)	Compuesto nº	Ki (nM)
I-15	56	I-123	4,3	I-220	8,1
I-19	62	I-130	4,7	I-222	100
I-21	10	I-131	7,4	I-239	4,4
I-30	140	I-138	65	I-247	15
I-33	2,1	I-139	32	I-255	390
I-34	77	I-142	11	I-260	21
I-37	2,4	I-144	3,1	I-280	7,8
I-47	16	I-145	3,1	I-282	10
I-49	0,59	I-148	5,6	I-284	55
I-52	5,1	I-149	4,8	I-288	40
I-57	3,8	I-150	99	I-316	220
I-59	23	I-152	56	I-322	270
I-63	3,1	I-153	65	I-325	28
I-74	680	I-157	270	I-336	440
I-77	48	I-164	16	I-353	400
I-85	2,8	I-166	12	I-360	30
I-96	37	I-173	11	I-363	170
I-97	13	I-174	50	I-367	100
I-104	16	I-177	15		

[Tabla 102]

Compuesto nº	Ki						
I-1	AAA	I-57	AAAA	I-114	AAAA	I-171	AAAA
I-2	AAA	I-58	AAAA	I-115	AAAA	I-172	AAAA
I-3	AAA	I-59	AAAA	I-116	AAAA	I-173	AAAA
I-4	AAA	I-60	AAA	I-117	AAAA	I-174	AAAA
I-5	AAA	I-61	AAAA	I-118	AAAA	I-175	AAAA
I-6	AAA	I-62	AAAA	I-119	AAAA	I-176	AAAA
I-7	AAAA	I-63	AAAA	I-120	AAAA	I-177	AAAA
I-8	AAAA	I-64	AAAA	I-121	AAAA	I-178	AAAA
I-9	AAAA	I-65	AAAA	I-122	AAAA	I-179	AAAA
I-10	AAAA	I-66	AAAA	I-123	AAAA	I-180	AAAA
I-11	AAA	I-67	AAAA	I-124	AAAA	I-181	AAA
I-12	AAAA	I-68	AAAA	I-125	AAAA	I-182	AAAA

ES 2 601 788 T3

Compuesto nº	Ki						
I-13	AAAA	I-69	AAA	I-126	AAAA	I-183	AAAA
I-14	AAAA	I-70	AAAA	I-127	AAAA	I-184	AAAA
I-15	AAAA	I-72	AAA	I-128	AAAA	I-185	AAAA
I-16	AAAA	I-73	AAA	I-129	AAAA	I-186	AAAA
I-17	AAAA	I-74	AAA	I-130	AAAA	I-187	AAAA
I-18	AAAA	I-75	AAA	I-131	AAAA	I-188	AAA
I-19	AAAA	I-76	AAA	I-132	AAAA	I-189	AAAA
I-20	AAAA	I-77	AAAA	I-133	AAA	I-190	AAAA
I-21	AAAA	I-78	AAA	I-134	AAAA	I-191	AAAA
I-22	AAAA	I-79	AAA	I-135	AAAA	I-192	AAAA
I-23	AAAA	I-80	AAA	I-136	AAA	I-193	AAA
I-24	AAAA	I-81	AAA	I-137	AAAA	I-194	AAAA
I-25	AAAA	I-82	AAA	I-138	AAAA	I-195	AAAA
I-26	AAAA	I-83	AAA	I-139	AAAA	I-196	AAAA
I-27	AAAA	I-84	AAAA	I-140	AAAA	I-197	AAA
I-28	AAA	I-85	AAAA	I-141	AAAA	I-198	AAAA
I-29	AAAA	I-86	AAAA	I-142	AAAA	I-199	AAA
I-30	AAA	I-87	AAAA	I-143	AAAA	I-200	AAAA
I-31	AAAA	I-88	AAAA	I-144	AAAA	I-201	AAAA
I-32	AAAA	I-89	AAAA	I-145	AAAA	I-202	AAA
I-33	AAAA	I-90	AAA	I-146	AAAA	I-203	AAA
I-34	AAAA	I-91	AAAA	I-147	AAAA	I-204	AAAA
I-35	AAAA	I-92	AAA	I-148	AAAA	I-205	AAA
I-36	AAAA	I-93	AAA	I-149	AAAA	I-206	AAA
I-37	AAAA	I-94	AAAA	I-150	AAAA	I-207	AAAA
I-38	AAAA	I-95	AAAA	I-151	AAAA	I-208	AAAA
I-39	AAAA	I-96	AAAA	I-152	AAAA	I-209	AAA
I-40	AAAA	I-97	AAAA	I-153	AAAA	I-210	AAAA
I-41	AAAA	I-98	AAAA	I-155	AAA	I-211	AAA
I-42	AAAA	I-99	AAAA	I-156	AAA	I-212	AAA
I-43	AAAA	I-100	AAAA	I-157	AAA	I-213	AAA
I-44	AAAA	I-101	AAA	I-158	AAAA	I-214	AAA
I-45	AAAA	I-102	AAAA	I-159	AAA	I-215	AAAA

ES 2 601 788 T3

Compuesto nº	Ki						
I-46	AAAA	I-103	AAAA	I-160	AAA	I-216	AAAA
I-47	AAAA	I-104	AAAA	I-161	AAA	I-217	AAAA
I-48	AAAA	I-105	AAAA	I-162	AAA	I-218	AAA
I-49	AAAA	I-106	AAAA	I-163	AAA	I-219	AAA
I-50	AAAA	I-107	AAAA	I-164	AAAA	I-220	AAAA
I-51	AAAA	I-108	AAAA	I-165	AAAA	I-221	AAAA
I-52	AAAA	I-109	AAAA	I-166	AAAA	I-222	AAA
I-53	AAAA	I-110	AAAA	I-167	AAA	I-223	AAAA
I-54	AAAA	I-111	AAAA	I-168	AAAA	I-224	AAAA
I-55	AAA	I-112	AAAA	I-169	AAAA	I-225	AAAA
I-56	AAAA	I-113	AAAA	I-170	AAAA	I-226	AAAA

[Tabla 103]

Compuesto nº	Ki						
I-227	AAAA	I-262	AAA	I-298	AAA	I-333	AAAA
I-228	AAAA	I-263	AAAA	I-299	AAA	I-334	AAA
I-229	AAAA	I-264	AAAA	I-300	AAAA	I-336	AAA
I-230	AAAA	I-265	AAAA	I-301	AAA	I-338	AAA
I-231	AAAA	I-266	AAA	I-302	AAA	I-341	AAA
I-232	AAAA	I-267	AAA	I-303	AAA	I-342	AAA
I-233	AAAA	I-268	AAAA	I-304	AAAA	I-343	AAAA
I-234	AAAA	I-269	AAAA	I-305	AAA	I-344	AAA
I-235	AAAA	I-270	AAAA	I-306	AAA	I-345	AAA
I-236	AAAA	I-271	AAAA	I-307	AAA	I-346	AAAA
I-237	AAAA	I-272	AAAA	I-308	AAAA	I-347	AAA
I-238	AAAA	I-273	AAA	I-309	AAAA	I-348	AAAA
I-239	AAAA	I-274	AAAA	I-310	AAA	I-349	AAA
I-240	AAAA	I-275	AAA	I-311	AAA	I-350	AAAA
I-241	AAAA	I-276	AAAA	I-312	AAAA	I-351	AAA
I-242	AAAA	I-277	AAAA	I-313	AAAA	I-352	AAA
I-243	AAA	I-278	AAAA	I-314	AAAA	I-353	AAA
I-244	AAAA	I-279	AAAA	I-315	AAA	I-354	AAA
I-245	AAAA	I-280	AAAA	I-316	AAA	I-355	AAA
I-246	AAAA	I-282	AAAA	I-317	AAA	I-356	AAAA

Compuesto nº	Ki						
I-247	AAAA	I-283	AAA	I-318	AAA	I-357	AAA
I-248	AAAA	I-284	AAAA	I-319	AAA	I-358	AAA
I-249	AAAA	I-285	AAA	I-320	AAAA	I-359	AAAA
I-250	AAA	I-287	AAAA	I-322	AAA	I-360	AAAA
I-251	AAAA	I-288	AAAA	I-323	AAA	I-361	AAA
I-252	AAAA	I-289	AAA	I-324	AAAA	I-362	AAA
I-253	AAA	I-290	AAA	I-325	AAAA	I-363	AAA
I-254	AAA	I-291	AAA	I-326	AAA	I-364	AAA
I-255	AAA	I-292	AAA	I-327	AAA	I-365	AAA
I-256	AAAA	I-293	AAA	I-328	AAA	I-366	AAA
I-258	AAAA	I-294	AAA	I-329	AAAA	I-367	AAA
I-259	AAAA	I-295	AAA	I-330	AAAA		
I-260	AAAA	I-296	AAA	I-331	AAAA		
I-261	AAA	I-297	AAA	I-332	AAAA		

2) Actividad inhibidora de CRTH2 en células que expresan CRTH2

Las actividades inhibidoras de CRTH2 de los compuestos se determinaron como la actividad inhibidora del aumento de la concentración de calcio intracelular inducido por PGD₂ en células que expresan CRTH2.

- 5 Las células K562 que expresan CRTH2 se suspendieron a una concentración de 2×10^6 células/ml en amortiguador (10 mM de HEPES, pH 7,4, 0,1% de albúmina de suero bovino). Las células se incubaron con Fura-3 AM (4 μ M) durante 30 min. a temperatura ambiente. Las células se lavaron, se volvieron a suspender y se mezclaron con diversas concentraciones de compuestos de la presente invención. Después de 2 min., las células se trataron con 200 nM de PGD₂. Después, se midió la concentración de calcio intracelular mediante un analizador iónico intracelular (FDSS3000). La relación de inhibición se definió comparando el aumento de la concentración del calcio intracelular con y sin compuesto, y la IC₅₀ de cada compuesto se calculó de la curva de inhibición.
- 10

(Resultado)

- Compuesto nº I-7: 33 nM
- Compuesto nº I-37: 50 nM
- 15 Compuesto nº I-49: 86 nM
- Compuesto nº I-52: 140 nM
- Compuesto nº I-57: 210 nM
- Compuesto nº I-85: 140 nM
- Compuesto nº I-96: 230 nM
- 20 Compuesto nº I-97: 92 nM
- Compuesto nº I-123: 91 nM
- Compuesto nº I-130: 73 nM
- Compuesto nº I-131: 210 nM

3) Actividad inhibidora de CRTH2 en eosinófilos humanos

La actividad inhibidora de CRTH2 en eosinófilos humanos se determinó como actividad inhibidora del cambio conformacional de eosinófilos inducido por PGD2.

- 5 La sangre periférica humana se mezcló con los compuestos de la presente invención a 37°C. Después de 5 min., la sangre se trató con 40 nM de PGD2 durante 10 min. y se fijó. La sangre se sometió a hemolisis y se centrifugó. Los glóbulos sanguíneos se volvieron a suspender en PBS y se midieron por dispersión frontal (FS) mediante citometría de flujo (FACSAria). La relación de inhibición se definió comparando la FS con y sin compuesto, y la IC50 de cada compuesto se calculó de la curva de inhibición.

(Resultado)

- 10 Compuesto nº I-7: 34 nM
 Compuesto nº I-31: 13 nM
 Compuesto nº I-37: 15 nM
 Compuesto nº I-85: 33 nM
 Compuesto nº I-96: 270 nM
 15 Compuesto nº I-97: 68 nM
 Compuesto nº I-123: 60 nM
 Compuesto nº I-130: 46 nM

Los otros Ejemplos de Ensayo se muestran a continuación.

Ejemplo 3 de Ensayo: Ensayo de inhibición de CYP

- 20 Mediante el uso de microsomas hepáticos humanos agrupados disponibles en el comercio y empleando, como marcadores, O-desetilación de 7-etoxirresorrufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de mefenitoína (CYP2C19), O-demetilación de dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenidina como reacciones típicas del metabolismo del sustrato de cinco formas enzimáticas principales de CYP humanas (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó el grado inhibitor de cada cantidad de producción de
 25 metabolitos mediante un compuesto de la presente.

- Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0,5 µmol/l de etoxirresorrufina (CYP1A2), 100 µmol/l de tolbutamida (CYP2C9), 50 µmol/l de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 µmol/l de dextrometorfano (CYP2D6), 1 µmol/l de terfenidina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, 0,2 mg de proteína/ml de microsoma hepático humano agrupado; concentración de un compuesto de la presente invención, 1,
 30 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

- Se añadió cada uno de los cinco tipos de sustratos, microsomas hepáticos humanos o un compuesto de la presente invención en 50 mM de amortiguador Hepes como una mezcla de reacción a una placa de 96 pocillos a la composición antes descrita; se añadió NADPH, como cofactor, para iniciar las reacciones metabólicas como marcadores. Después de la incubación a 37°C durante 15 minutos, se añadió una disolución de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de la centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó resorrufina (metabolito de CYP1A2) en el sobrenadante mediante un contador multirrotulador fluorescente, y se cuantificaron hidróxido de tolbutamida (metabolito de CYP2C9), 4'-hidróxido de mefenitoína (metabolito de CYP2C19), dextrometorfano (metabolito de CYP2D6), y alcohol de terfenidina (metabolito de CYP3A4) mediante LC/MS/MS.

- 40 Como control (100%) se adoptó la adición de solo DMSO, que es un disolvente que disuelve un compuesto de la presente invención, a un sistema de reacción; se calculó la actividad restante (%) en cada concentración de un compuesto de la presente invención añadida como la disolución, y se calculó la IC50 mediante presunción inversa por medio de un modelo logístico usando una concentración y tasa de inhibición.

(Resultado)

- 45 Compuesto nº I-7: cinco tipos > 20 µmol/l
 Compuesto nº I-9: cinco tipos > 20 µmol/l

Compuesto nº I-37: cinco tipos > 20 µmol/l

Compuesto nº I-49 cinco tipos > 20 µmol/l

Compuesto nº I-52: cinco tipos > 20 µmol/l

Compuesto nº I-57: cinco tipos > 20 µmol/l

5 Compuesto nº I-74: cinco tipos > 20 µmol/l

Compuesto nº I-96: cinco tipos > 20 µmol/l

Ejemplo 4 de Ensayo: Ensayo de BA

Material experimental y método para evaluar la absorbabilidad oral

(1) Animales: se usaron ratas o ratones.

10 (2) Condiciones de reproducción: se permitió el libre acceso a alimentos y agua corriente esterilizada.

(3) Configuración de la dosis y de los grupos: se administró una dosis predeterminada por vía oral o intravenosa. Los grupos se formaron como se indica a continuación. (La dosis varió según cada compuesto)

Administración oral 1-30 mg/kg (n = 2 a 3)

Administración intravenosa 0,5-10 mg/kg (n = 2 a 3)

15 (4) Preparación del líquido administrado: Para la administración oral, se proporcionó una disolución o suspensión. La administración intravenosa se realizó después de la solubilización.

(5) Método de administración: En la administración oral, el suministro obligatorio al estómago se realizó mediante una sonda oral.

20 En la administración intravenosa, el suministro desde la vena caudal se realizó mediante una jeringa con una aguja de inyección.

(6) Apartado de evaluación: Se extrajo sangre cronológicamente, y después se midió la concentración de un compuesto de la presente invención en plasma sanguíneo mediante LC/MS/MS.

25 (7) Análisis estadístico: Con respecto a un desplazamiento en la concentración plasmática, se calculó el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática y tiempo usando un programa de cuadrados mínimos no lineales WinNonlin®. La biodisponibilidad (BA) se calculó a partir de las AUC del grupo con administración oral y del grupo con administración intravenosa, respectivamente.

(Resultados) Ratas, administración oral 1 mg/kg

Compuesto nº I-37: 71%

Compuesto nº I-96: 82%

30 Ejemplo 5 de Ensayo: Ensayo de estabilidad del metabolismo

Mediante el uso de microsomas hepáticos humanos agrupados disponibles en el comercio, se hizo reaccionar un compuesto de la presente invención durante un tiempo constante, y se calculó una tasa restante comparando una muestra reaccionada y una muestra sin reaccionar para así evaluar el grado de metabolismo en el hígado.

35 Se llevó a cabo una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/l de NADPH en 0,2 ml de un amortiguador (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 hepáticos humanos. Después de la reacción, se añadieron 50 µl de la mezcla de reacción a 100 µl de metanol/acetonitrilo = 1/1 (v/v), se mezclaron y se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de la presente invención en el sobrenadante se cuantificó mediante LC/MS/MS, y se calculó la cantidad restante del compuesto de la presente invención después de la reacción, dejando que la cantidad de compuesto en el minuto cero del tiempo de reacción fuera de 100%. La reacción de glucuronidación se realizó en presencia de 5 mM de UDP-ácido glucurónico en lugar de NADPH, seguido de operaciones similares.

40 (Resultado) el % de inhibición se mostró a 0,5 µmol/l del compuesto.

Compuesto nº I-9: 98,7%

Compuesto nº I-47: 91,8%

Compuesto nº I-49: 94,7%

Compuesto nº I-52: 97,2%

5 Compuesto nº I-57: 86,9%

Compuesto nº I-75: 99,2%

Compuesto nº I-96: 99,3%

Ejemplo 6 de Ensayo: Ensayo de MBI fluorescente de CYP3A4

10 El ensayo de MBI fluorescente de CYP3A4 es un ensayo para investigar la mejora de la inhibición de CYP3A4 de un compuesto mediante una reacción metabólica, y el ensayo se realizó usando, como CYP3A4, una enzima expresada en *Escherichia coli* y empleando, como índice, una reacción en la que 7-benciloxitri fluorometilcumarina (7-BFC) se desbencila mediante la enzima CYP3A4 para producir un metabolito, 7-hidroxitri fluorometilcumarina (HFC) que emite luz fluorescente.

15 Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 5,6 $\mu\text{mol/l}$ de 7-BFC; tiempo previo a la reacción, 0 o 30 minutos; tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 25°C (temperatura ambiente); contenido de CYP3A4 (expresado en *Escherichia coli*), en la reacción previa 62,5 pmol/ml, en la reacción 6,25 pmol/ml (dilución de 10 veces); concentración de un compuesto de la presente, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 $\mu\text{mol/l}$ (seis puntos).

20 Una enzima en un amortiguador de K-Pi (pH 7,4) y una disolución de compuesto de la presente invención como mezcla previa a la reacción se añadieron a una placa de 96 pocillos a la composición de la reacción previa; una parte de esto se transfirió a otra placa de 96 pocillos de manera que se diluyó 1/10 mediante un sustrato en un amortiguador de K-Pi, se añadió NADPH como cofactor para iniciar una reacción como índice (sin incubación previa) y, después de un tiempo de reacción predeterminado, se añadió acetonitrilo/0,5 mol/l de Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 (v/v) para detener la reacción. Además, se añadió NADPH a una disolución de preincubación restante para iniciar una preincubación (con preincubación) y, después de un tiempo de preincubación predeterminado, se transfirió una parte a otra placa de manera que se diluyó 1/10 con un sustrato y un amortiguador de K-Pi para iniciar una reacción como un índice. Después de un tiempo de reacción predeterminado, se añadió acetonitrilo/0,5 mol/l de Tris (trishidroxiaminometano) = 4/1 (v/v) para detener la reacción. Para la placa en la que se realizó cada reacción como índice, con un lector de placa fluorescente, se midió un valor fluorescente de 7-HFC, que es un metabolito. (Ex = 420 nm, Em = 535 nm).

30 Como control (100%) se adoptó la adición de solo DMSO, que es un disolvente que disuelve un compuesto de la presente invención, a un sistema de reacción; se calculó la actividad restante (%) en cada concentración de un compuesto de la presente invención añadida como la disolución, y se calculó la IC50 mediante presunción inversa por medio de un modelo logístico usando una concentración y tasa de inhibición. Cuando la diferencia entre los valores de IC50 fue igual o mayor a 5 μM , esto se definió como (+) y, cuando la diferencia fue igual o menor a 3 μM , esto se definió como (-).

(Resultado)

Compuesto nº I-7: (-)

Compuesto nº I-9: (-)

Compuesto nº I-37: (-)

40 Compuesto nº I-52: (-)

Compuesto nº I-57: (-)

Compuesto nº I-75: (-)

Compuesto nº I-96: (-)

Compuesto nº I-256: (-)

45 Compuesto nº I-287: (-)

Compuesto nº I-329: (-)

Ejemplo 7 de Ensayo: Ensayo de fluctuación de Ames

Se inocularon 20 µl de salmonela tífica de rata almacenada en condiciones de congelación (cepa TA98, cepa TA100 de *Salmonella typhimurium*) en 10 ml de un medio de nutrientes líquido (2,5% de cultivo de nutrientes Oxoid nº 2), y esto se cultivó antes de agitarlo a 37°C durante 10 horas. Se centrifugaron 9 ml de disolución bacteriana de la cepa TA98 (2000 x g, 10 minutos) para eliminar una disolución de cultivo. Las bacterias se suspendieron en 9 ml de un amortiguador Micro F (K₂HPO₄: 3,5 g/l, KH₂PO₄: 1 g/l, (NH₄)₂SO₄: 1 g/l, citrato de trisodio deshidratado: 0,25 g/l, MgSO₄ · 7H₂O: 0,1 g/l), la suspensión se añadió a 110 ml de un medio de exposición (amortiguador Micro F que contenía biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml). La cepa TA100 se añadió a 120 ml del medio de exposición con respecto a 3,16 ml de la disolución bacteriana para preparar una disolución bacteriana de ensayo. Se mezclaron cada uno de 12 µl de una disolución en DMSO del compuesto de la presente invención (dilución de etapa 8 de la dosis máxima de 50 mg/ml a una relación de 2 veces), DMSO como control negativo, 50 µg/ml de disolución en DMSO de 1-óxido de 4-nitroquinolina para la cepa TA98, 0,25 µg/ml de disolución en DMSO de 2-(fúril)-3-(5-nitro-2-fúril)acrilamida para la cepa TA100 en condiciones de no activación del metabolismo, 40 µg/ml de disolución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA98, 20 µg/ml de disolución en DMSO de 2-aminoantraceno para la cepa TA100 en condiciones de activación del metabolismo como control positivo, y 588 µl de la disolución bacteriana de ensayo (una disolución mixta de 498 µl de la disolución bacteriana de ensayo y 90 µl de la mezcla S9 en condiciones de activación del metabolismo), y se cultivó con agitación a 37°C durante 90 minutos. Se mezclaron 460 µl de la disolución bacteriana expuesta al compuesto de la presente invención con 2300 µl de un medio indicador (amortiguador Micro F que contenía biotina: 8 µg/ml, histidina: 0,2 µg/ml, glucosa: 8 mg/ml, púrpura de bromocresol: 37,5 µg/ml), cada 50 µl se dispensaron en microplacas de 48 pocillos/dosis, y esto se sometió a cultivo estacionario a 37°C durante 3 días. Debido a que un pocillo que contiene una bacteria que ha adquirido la capacidad de proliferar mediante la mutación de un gen enzimático que sintetizaba aminoácido (histidina) pasó de color púrpura en color amarillo por un cambio del pH, se contó el pocillo de proliferación de la bacteria que se había vuelto amarillo en 48 pocillos por dosis, y se evaluó mediante la comparación con un grupo de control negativo. (-) significa que la mutagenicidad es negativa, y (+) que es positiva.

(Resultado)

Compuesto nº I-37: (-)

Ejemplo 8 de Ensayo: Ensayo de hERG

Para evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, se estudiaron los efectos en una corriente rectificadora retardada K⁺ (I_{Kr}), que tiene una función importante en el proceso de repolarización ventricular del compuesto de la presente invención, usando células HEK293 que expresaban un canal del gen relacionado con ether-a-go-go humano (hERG).

Después de la retención de una célula con un potencial de membrana de -80 mV mediante el método de unión de voltaje en célula completa usando un sistema de unión de voltaje automatizado (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) y con un potencial de fuga a -50 mV, se registró I_{Kr} inducida por la estimulación del impulso de despolarización a +40 mV durante 2 segundos y, además, la estimulación del impulso de repolarización a -50 mV durante 2 segundos. Una vez que se estabilizó la corriente generada, la disolución extracelular (NaCl: 135 mmol/l, KCl: 5,4 mmol/l, NaH₂PO₄: 0,3 mmol/l, CaCl₂·2H₂O: 1,8 mmol/l, MgCl₂·6H₂O: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico): 10 mmol/l, pH = 7,4) en la que se había disuelto un compuesto de la presente invención a una concentración objetiva se aplicó a la célula en condiciones de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del registro de I_{Kr}, se midió un valor absoluto de la corriente máxima de la cola sobre la base del valor de la corriente en el potencial de membrana en reposo mediante un software de análisis (DataXpress ver.2, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó el % de inhibición con respecto a la corriente máxima de la cola antes de la aplicación del compuesto de la presente invención, y se comparó con el grupo al que se le había aplicado el vehículo (disolución de sulfóxido de dimetilo al 0,1%) para evaluar la influencia del compuesto de la presente invención en I_{Kr}.

(Resultado) el % de inhibición se mostró a 1 µmol/l del compuesto.

Compuesto nº I-37: 7,1%

50 Ejemplo 9 de Ensayo: Ensayo de solubilidad

La solubilidad de cada compuesto de la presente invención se determina en condiciones de adición de DMSO al 1%. Una disolución de 10 mmol/l del compuesto de la presente invención se preparó con DMSO, y se añadieron 6 µl de la disolución del compuesto a 594 µl de un jugo intestinal artificial (se añadieron agua y 118 ml de 0,2 mol/l de reactivo de NaOH a 250 ml de 0,2 mol/l de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio para alcanzar 1000 ml) a pH

6,8. La mezcla se mantuvo en reposo durante 16 horas a 25°C, y la mezcla se filtró a vacío. El filtrado se diluyó dos veces con metanol/agua = 1/1 (v/v), y se midió la concentración del compuesto en el filtrado con HPLC o LC/MS/MS mediante el método de calibración absoluta.

(Resultado)

- 5 Compuesto nº I-7: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-9: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-37: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-49: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-52: > 50 µmol/l
- 10 Compuesto nº I-57: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-74: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-85: > 50 µmol/l
 Compuesto nº I-96: > 50 µmol/l

Ejemplo 10 de Ensayo: Ensayo de solubilidad en polvo

- 15 Se vertieron cantidades adecuadas del compuesto de la presente invención en viales, y a cada uno de ellos se añadieron 200 µl de primer fluido JP (se añadió agua a 2,0 g de cloruro de sodio en 7,0 ml de ácido clorhídrico para alcanzar 1000 ml), segundo fluido JP (se añadió agua a 500 ml de disolución de amortiguador de fosfato a pH 6,8) y 20 mmol/l de taurocolato de sodio (TCA)/segundo fluido JP (se añadió el segundo fluido JP a 1,08 g de TCA en el segundo fluido JP para alcanzar 100 ml). Cuando el compuesto se disolvió por completo, se añadió una cantidad adecuada de compuesto. Después de agitarla durante 1 hora a 37°C, la mezcla se filtró, y se añadieron 100 µl de metanol a 100 µl de cada filtrado (doble dilución). El aumento de dilución se modificó de ser necesario. Una vez que se confirmó si había burbujas de aire y precipitados en los viales, éstos se agitaron con un tapón hermético. La concentración del compuesto se determinó con HPLC mediante el método de calibración absoluta.

Ejemplo de Formulación

- 25 Los siguientes ejemplos 1-8 de formulación son solo ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. La expresión "ingrediente activo" significa los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptables de éstos.

Ejemplo 1 de Formulación:

Una cápsula de gelatina dura se prepara con los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
ingrediente activo	250
almidón (seco)	200
estearato de magnesio	10
Total	460 mg

30

Ejemplo 2 de Formulación:

Un comprimido se prepara con los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/comprimido)
ingrediente activo	250
cellulosa(microcristalina)	400

dióxido de silicio (pirolizado)	10
ácido esteárico	5
Total	665 mg

Los ingredientes anteriores se mezclan y se comprimen para obtener un comprimido que pesa 665 mg/comprimido.

Ejemplo 3 de Formulación:

Una disolución de aerosol se prepara con los siguientes ingredientes:

	peso
ingrediente activo	0,25
etanol	25,75
propelente 22 (clorodifluoroetano)	74,00
Total	100,00

5

El ingrediente activo y el etanol se mezclan, la mezcla se añade a una parte de propelente 22, y la disolución resultante se transfiere a un aparato de relleno después de ser enfriada a -30°C. Después, se añade la cantidad necesaria a un recipiente de acero inoxidable, y el contenido se diluye con el propelente restante. Al recipiente se le acopla una unidad de válvula.

10 **Ejemplo 4 de Formulación:**

Un comprimido que contiene 60 mg de un ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

ingrediente activo	60 mg
almidón	45 mg
celulosa microcristalina	35 mg
polivinilpirrolidona (disolución acuosa al 10%)	4 mg
carboximetilalmidón sódico	4,5 mg
estearato de magnesio	0,5 mg
talco	1 mg
Total	150 mg

15

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 45 US y se mezclan suficientemente. El polvo resultante se mezcla con una disolución que contiene polivinilpirrolidona, y la mezcla se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 14 US. El polvo granulado se seca a 50°C y se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 18 US. El carboximetilalmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco se hacen pasar previamente a través de un tamiz de malla nº 60 US y se añaden al polvo granulado, se mezclan y se comprimen mediante una máquina de formulación de comprimidos para obtener un comprimido que pesa 150 mg/comprimido.

Ejemplo 5 de Formulación:

20 Una cápsula que contiene 80 mg de un ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

ingrediente activo	80 mg
almidón	59 mg

celulosa microcristalina	59 mg
estearato de magnesio	2 mg
Total	200 mg

El ingrediente activo, el almidón, la celulosa y el estearato de magnesio se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 45 US y se usan para rellenar cápsulas de gelatina dura para obtener una formulación en cápsula que contiene 200 mg/cápsula.

5 **Ejemplo 6 de formulación:**

Un supositorio que contiene 225 mg de un ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

ingrediente activo	225 mg
glicérido de ácido graso saturado	2000 mg
Total	2225 mg

10 El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 60 US y se suspende en el glicérido de ácido graso saturado fundido con una cantidad mínima de calor. Después, la mezcla se enfría en un molde de aproximadamente 2 g.

Ejemplo 7 de Formulación:

Una suspensión que contiene 50 mg de un ingrediente activo se prepara de la siguiente manera:

ingrediente activo	50 mg
carboximetilcelulosa sódica	50 mg
jarabe	1,25 ml
disolución de ácido benzoico	0,10 ml
sabor	c.v.
pigmento	c.v.
Total (añadiendo agua purificada)	5 ml

15 El ingrediente activo se hace pasar a través de un tamiz de malla nº 45 US y se mezcla con carboximetilcelulosa de sodio y jarabe para obtener una pasta suave. La disolución de ácido benzoico y el sabor se diluyen con una parte de agua, se añaden a la pasta y se agitan.

Se añade la cantidad de agua necesaria para lograr la suspensión deseada.

Ejemplo 8 de Formulación:

Una formulación para inyección i.v. se prepara de la siguiente manera:

ingrediente activo	100 mg
glicérido de ácido graso saturado	1000 ml

20 La disolución que contiene el ingrediente activo anterior se inyecta habitualmente por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de 1 ml/min.

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

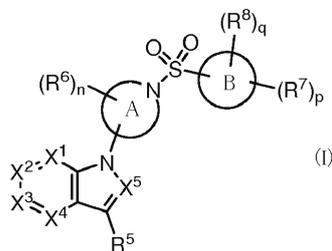
Los inventores de la presente descubrieron que los novedosos derivados heterocíclicos tienen actividad antagonista del receptor de PGD2 (actividad antagonista del receptor de DP, actividad antagonista del receptor de CRTH2 y/o actividad antagonista contra el receptor de DP y el receptor de CRTH2). Se cree que estos compuestos son eficaces para tratar enfermedades alérgicas.

5

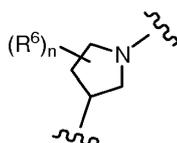
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):

[Fórmula Química 1]



5 en la que el anillo A es



el anillo B es un carbociclo aromático, un carbociclo no aromático, un heterociclo aromático o un heterociclo no aromático;

-X¹= es -N= o -C(R¹)=;

10 -X²= es -N= o -C(R²)=;

-X³= es -N= o -C(R³)=;

-X⁴= es -N= o -C(R⁴)=;

-X⁵= es -N= o -C(R¹²)=;

en los que el número de “-N=” en el anillo en -X¹=, -X²=, -X³= y -X⁴= es 0, 1 o 2;

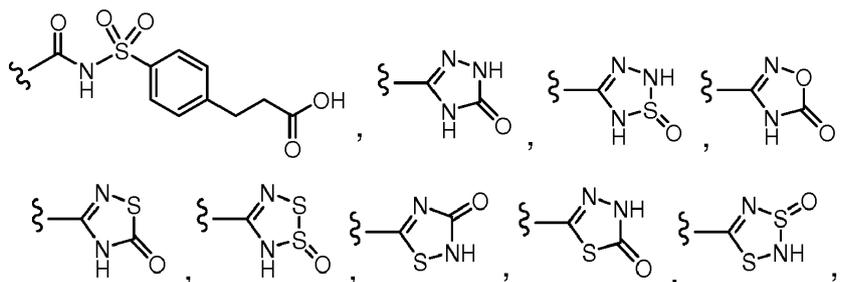
15 R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido; o

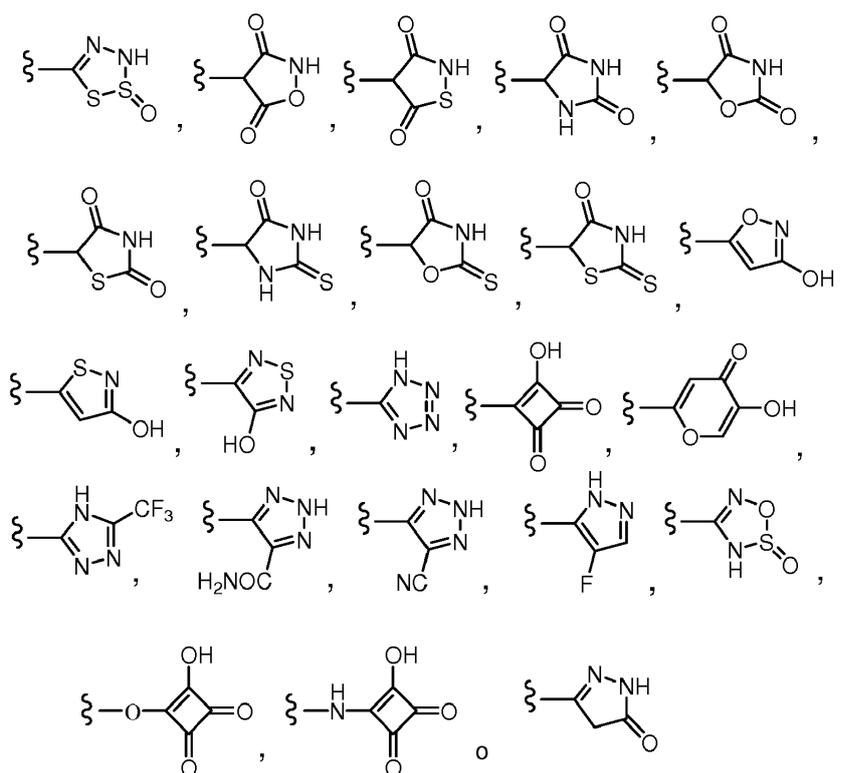
20 dos grupos seleccionados de R¹, R², R³ y R⁴ que están unidos a átomos de carbono constituyentes del anillo vecinos se toman juntos para formar alquileo sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s);

R¹² es un átomo de hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

R⁵ es fórmula: -L-R⁹,

25 en la que R⁹ es carboxi, alquiloxicarbonilo, -CONHCN, -CONHSO₂Me, -CONHOH, -CONHOMe, -CONHOt-Bu, -CONHOCH₂Ph, -SO₃H, -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -NHCONH₂, NHCONMe₂, -P(=O)(OH)₂, -P(=O)(OH)(OEt), -P(=O)(OH)NH₂, -P(=O)(OH)NHMe, -CONHSO₂Ph, -SO₂NHCOMe, -SO₂NHCOPh,





5 -L- es alquileo sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, o alquileno sustituido o no sustituido;

10 R^6 es cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, formilo, formiloxi, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxilo, ditiocarboxilo, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquileno sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquilenoxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilensulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquenilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquiloxycarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilensulfanilo sustituido o no sustituido, alquilsulfino sustituido o no sustituido, alquenilsulfino sustituido o no sustituido, alquilensulfino sustituido o no sustituido, alquilensulfino sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxi aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxi aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxycarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo oxycarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxycarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo oxycarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclilo sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido; o

35 dos de R^6 unidos al mismo átomo de carbono constituyente del anillo se toman juntos para formar un carbociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, un heterociclo que contiene el átomo de carbono constituyente del anillo anterior, oxo, o fórmula: $=CR^{6a}R^{6b}$, en la que R^{6a} y R^{6b} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido; o

dos de R⁶ unidos a los átomos de carbonos constituyentes del anillo diferentes se toman juntos para formar alquileno sustituido o no sustituido que puede estar interrumpido con uno o dos heteroátomo(s);

R⁷ es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi aromático sustituido o no sustituido o carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido;

R⁸ son cada uno independientemente halógeno, hidroxilo, carboxi, formilo, formiloxi, sulfanilo, sulfino, sulfo, tioformilo, tiocarboxi, ditiocarboxi, ciano, nitro, nitroso, azido, amidino, guanidino, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, alqueniloxi sustituido o no sustituido, alquiniloxi sustituido o no sustituido, alquilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquenilcarbonilo sustituido o no sustituido, alquinilcarbonilo sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfonilo sustituido o no sustituido, imino sustituido o no sustituido, alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquenilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquinilcarboniloxi sustituido o no sustituido, alquiloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alqueniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquiniloxicarbonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfanilo sustituido o no sustituido, alquilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquenilsulfinilo sustituido o no sustituido, alquinilsulfinilo sustituido o no sustituido, carbamoilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo sustituido o no sustituido, carbociclilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxi no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil carbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil oxicarbonilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfanilo no aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, carbociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclil sulfonilo aromático sustituido o no sustituido, o heterociclil sulfonilo no aromático sustituido o no sustituido;

n es, 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3; y

p es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

-X¹=X²-X³=X⁴- es -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -N=C(R²)-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=N-C(R³)=C(R⁴)-, -C(R¹)=C(R²)-N=C(R⁴)-, o -C(R¹)=C(R²)-C(R³)=N-; -X⁵ es -N=;

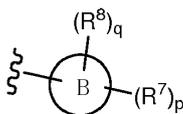
R⁵ es la fórmula: -L-R⁹,

en la que R⁹ es carboxi;

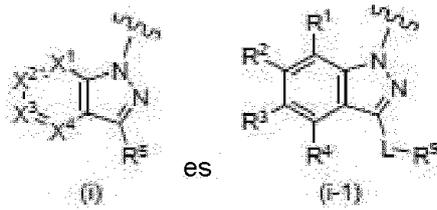
-L- es alquileno de C1-C3 sustituido o no sustituido; y

la fórmula:

[Fórmula Química 4]

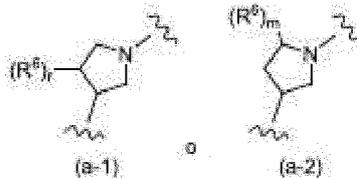


es la fórmula:



en la que R^1 es un átomo de hidrógeno o halógeno; R^2 y R^3 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, o alquilo sustituido o no sustituido; R^4 es un átomo de hidrógeno;

-L es metileno sustituido o no sustituido; R^9 es carboxi, el anillo A es



5

en la que, m y r son independientemente 1 o 2, y $m+r$ es 1,2, o 3,

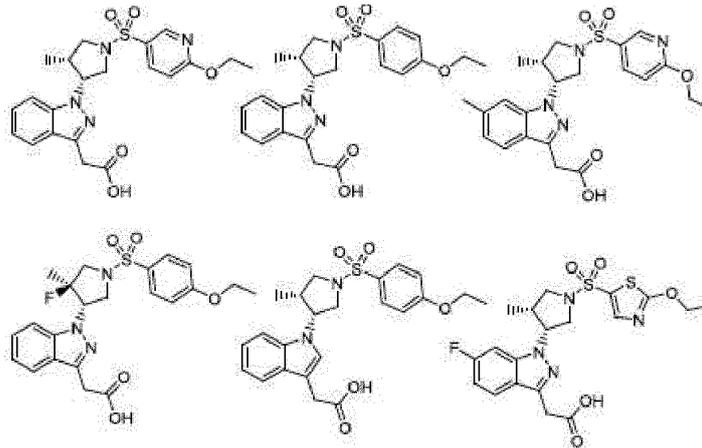
R^6 es cada uno independientemente halógeno, ciano, o alquilo sustituido o no sustituido, el anillo B es

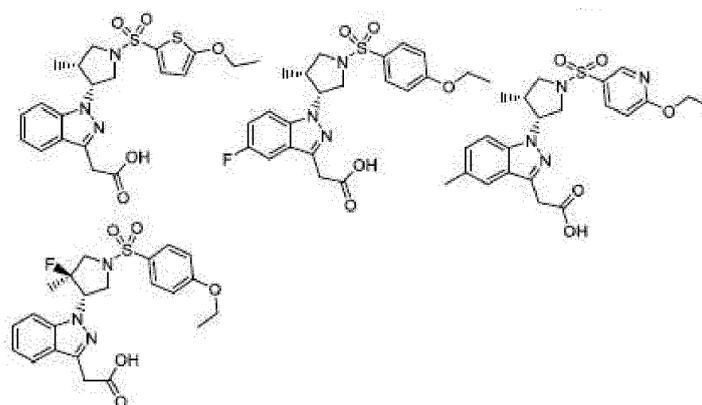


q es 0,

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, que está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso para inhibir un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con un receptor de DP y/o un receptor de CRTH2.